



Liens entre douleur et système thermorégulateur : mise en évidence à l'aide d'une grille thermique

Pascal Alfonsi

► To cite this version:

Pascal Alfonsi. Liens entre douleur et système thermorégulateur : mise en évidence à l'aide d'une grille thermique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2015. Français. <NNT : 2015PA066454>. <tel-01297058>

HAL Id: tel-01297058

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01297058>

Submitted on 2 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS 6

Spécialité : Neurosciences

Présentée par

Pascal ALFONSI

Pour l'obtention du titre de
Docteur de l'Université Paris VI

**Liens entre Douleur et Système Thermorégulateur.
Mise en évidence à l'aide d'une Grille Thermique.**

Soutenue le 30 septembre 2015

Devant le jury composé de :

Mr le Docteur Didier BOUHASSIRA, Directeur de thèse

Mr le Professeur Francis BONNET, Président de thèse

Mr le Professeur Marc FISCHLER, Rapporteur

Mme le Professeur Hawa KEITA - MEYER, Rapporteur

Mr le Professeur Marcel CHAUVIN, Examineur

Mr le Docteur Luis VILLANUEVA, Examineur

Table des matières

TABLE DES MATIERES	2
INTRODUCTION	4
SENSATIONS PARADOXALES PROVOQUEES PAR UNE GRILLE THERMIQUE	10
DESCRIPTION DE LA GRILLE THERMIQUE	11
SENSATIONS PARADOXALES PROVOQUEES PAR UNE GRILLE THERMIQUE	12
CHALEUR PARADOXALE (HEAT)	12
DOULEUR PARADOXALE (ILLUSION OF PAIN)	12
ORIGINES DE LA GRILLE THERMIQUE	13
DESCRIPTION DES SENSATIONS PARADOXALES	16
ETUDES PSYCHO-PHYSIQUES	17
SENSATIONS PARADOXALES ET NEURO-IMAGERIE FONCTIONNELLE	22
HYPOTHESES DE MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES A L'ORIGINE DES SENSATIONS PARADOXALES	
PROVOQUEES PAR UNE GRILLE THERMIQUE	23
THEORIE DE LA FUSION	24
THEORIE DE LA DESINHIBITION	25
THEORIE DE LA CONVERGENCE-INTERACTION	28
GRILLE THERMIQUE : OUTIL D'INVESTIGATION DES DOULEURS CENTRALES ?	33
DOULEURS CENTRALES OU NEUROPATHIQUES	33
SENSATIONS PARADOXALES ET DOULEURS CENTRALES	37
DIMENSION INTEROCEPTIVE DE LA DOULEUR (HYPOTHESE DE CRAIG)	39
ETUDE DES RELATIONS ENTRE LES SENSATIONS PARADOXALES DOULOUREUSES ET INDOLORES PROVOQUEES PAR UNE GRILLE THERMIQUE	43
OBJECTIFS DE L'ETUDE	44
MATERIEL ET METHODES	44
DEROULEMENT DE L'ETUDE	44
RESULTATS	48
CARACTERISTIQUES DES REPONSES EVOQUEES PAR LA GRILLE THERMIQUE	48
RELATIONS ENTRE LES SENSATIONS PARADOXALES ET L'ECART THERMIQUE ENTRE LES BARRES CHAUDES ET FROIDES DE LA GRILLE	49
DISCUSSION	52
MISE EN EVIDENCE D'UNE DIMENSION HOMEOSTASIQUE (INTEROCEPTIVE) A LA DOULEUR PAR L'ETUDE DE L'INTERACTION ENTRE LA THERMOREGULATION ET LA DOULEUR	57
OBJECTIFS DE L'ETUDE	58

MATERIEL ET METHODES	58
DEROULEMENT DE L'ETUDE	58
MESURES DE LA DOULEUR	63
ANALYSES STATISTIQUES	65
RESULTATS	66
EFFETS DES CHALLENGES THERMIQUES SUR LA DOULEUR PHYSIOLOGIQUE (NOCICEPTION)	67
EFFETS DES CHALLENGES THERMIQUES SUR LA DOULEUR PARADOXALE (DP) INDUITE PAR LA GRILLE THERMIQUE	67
EFFETS DES CHALLENGES THERMIQUES SUR LES SENSATIONS THERMIQUES INDOLORES CORRESPONDANTES A CHAQUE COMPOSANTE DE LA GRILLE THERMIQUE	69
DISCUSSION	72
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	78
CE QUE NOUS SAVIONS AVANT DE COMMENCER CE TRAVAIL	78
CE QUE CE TRAVAIL APPORTE	80
PERSPECTIVES	81
REFERENCES	84
ANNEXES	91
ADAM F, ALFONSI P, KERN D, BOUHASSIRA D. RELATIONSHIPS BETWEEN THE PARADOXICAL PAINFUL AND NONPAINFUL SENSATIONS INDUCED BY A THERMAL GRILL. PAIN. 2014 DEC;155(12):2612-7.	92
ALFONSI P, ADAM F, BOUHASSIRA D. THERMOREGULATION AND PAIN PERCEPTION: EVIDENCE FOR A HOMOEOSTATIC (INTEROCEPTIVE) DIMENSION OF PAIN. EUR J PAIN. 2015. [EPUB AHEAD OF PRINT]	98

Introduction

Les liens entre la douleur et les sensations thermiques sont connus de longue date. Un excès de chaleur (brûlure) ou de froid (engelure), mettant potentiellement en danger l'intégrité physique va provoquer une douleur nociceptive, et déclencher une réaction de défense visant à éviter et/ou à atténuer l'effet de cette agression. L'application de stimulations thermiques d'intensité progressivement croissante entraîne d'abord des sensations thermiques non douloureuses. Une douleur n'est déclenchée que lorsque l'intensité des stimulations thermiques atteint un certain seuil, dont la valeur est variable d'un individu à l'autre et peut être altérée ou modifiée dans les conditions pathologiques ou par des médicaments.

Ainsi, la douleur et les perceptions de chaud et de froid sont traditionnellement définies comme des sensations distinctes mettant en jeu des structures anatomiques et des organisations fonctionnelles différentes (Craig 2003c; Green 2004; Ma 2010). Cependant, cette approche « exclusive » est discutée par de nombreux auteurs qui suggèrent l'existence d'interactions entre les systèmes nociceptifs et thermoceptifs. Outre la proximité neuro-anatomiques entre les voies de la nociception et de la thermoception au sein des systèmes nerveux central et périphérique (Craig 2003c; Green 2004; Ma 2010), ces auteurs s'appuient sur les nombreuses observations expérimentales et cliniques mettant en évidence des interactions entre les deux dimensions psycho-physiques (Defrin et al., 2002; Fruhstorfer 1984; Green and Pope 2003; Greenspan et al., 1993; Hamalainen et al., 1982; Yarnitsky and Ochoa 1990). Par exemple, il a été montré que les seuils d'apparition des douleurs au chaud ou au froid ainsi que la qualité des sensations évoquées sont dépendants de l'intégrité des voies de la sensibilité thermique chez les patients ayant des lésions médullaires (Defrin et al., 2002). Dans les zones cutanées présentant une abolition ou une réduction des sensations thermiques, la douleur est déclenchée par des stimulations d'intensité ~~à des~~ ~~seuils~~ plus élevées (au chaud) ou plus basses (au froid) par rapport aux zones saines et la qualité « thermique » de la douleur disparaît. Dans les zones où la perception de seulement une des deux sensations thermiques est préservée (chaude ou froide), le seuil douloureux et la qualité de la sensation associée à la dimension thermique préservée, sont comparables à ceux des zones saines. En revanche, le seuil et la qualité de la

douleur correspondant à la sensation thermique abolie, sont altérés. Ces observations cliniques montrent que l'intégrité des voies véhiculant les influx thermiques indolores est essentielle pour la perception de la douleur au chaud ou au froid. Elles suggèrent que la qualité de la sensation douloureuse dépend directement de l'intégration au niveau central des signaux véhiculés par des voies à la fois nociceptives et non-nociceptives.

Les douleurs neuropathiques centrales liées à un accident vasculaire cérébral, représentent un autre modèle clinique qui illustre bien l'association entre troubles de la sensibilité thermique et douleurs cliniques. En effet, les douleurs spontanées (fréquemment décrites comme des brûlures) surviennent toujours chez ces patients dans un territoire où il est possible de mettre en évidence un déficit de la sensibilité thermique (Bowsher 1996), même si ce déficit est moindre lorsque les douleurs spontanées sont associées à des allodynies (Bowsher 2005). Ces dernières sont le plus souvent déclenchées par le froid (Ducieux et al., 2006; Hatem et al., 2010; Klit et al., 2009). Ce type de douleur a été décrit au début du XX^{ème} siècle par Dejerine et Roussy sous le nom de « syndrome thalamique » (Dejerine and Roussy 1906). Quelques années plus tard, Head et Holmes (Head and Holmes 1911) ont été les premiers à suggérer que ces douleurs pathologiques pourraient être la conséquence d'un mécanisme de désinhibition centrale. Selon leur modèle, les douleurs thalamiques seraient liées à la réduction du contrôle inhibiteur normalement exercé au sein de cette structure par les systèmes sensoriels non nociceptifs phylogénétiquement plus récents, dits "épicrotiques", sur les systèmes nociceptifs "protopathiques" plus anciens. Depuis, il a été largement démontré que des lésions touchant d'autres structures cérébrales, sus ou sous-tentorielles, appartenant aux systèmes somato-sensoriels pouvaient également provoquer ce type de syndrome (Leijon et al., 1989). De nombreuses observations chez des patients ou des volontaires sains ont également mis en évidence des interactions entre douleur et thermoception dès le niveau périphérique (Heavner et al., 1997; Morin et al., 2002; Ochoa and Yarnitsky 1994; Wasner and Baron 2006; Yosipovitch et al., 1995). Comme pour Defrin et al. (Defrin et al., 2002), ces observations soulignent la proximité des voies de la douleur et des sensations thermiques, et renforcent la notion d'une interaction entre les deux.

A partir de ces observations cliniques et des données expérimentales confirmant les nombreuses interactions, tant anatomiques que fonctionnelles, entre systèmes

nociceptifs et thermoceptifs, A.D. Craig (Craig 2002; 2003a; b) élabore une théorie originale et innovante considérant que la douleur pourrait témoigner d'un déséquilibre de notre « milieu intérieur » au même titre que la faim, la soif, l'inconfort thermique ou une démangeaison. Ainsi, comme ces "sensations primordiales", la douleur participerait à l'homéostasie de l'organisme et contribuerait au maintien du « milieu intérieur ». Rappelons que l'homéostasie, telle que définie par C. Bernard (1865) et W. Cannon (1939) correspond à la mise en jeu permanente de mécanismes d'ajustement, d'équilibration et de régulation visant à maintenir le « milieu intérieur » dans un état optimal et stable. Pour la douleur, la dimension participant à l'homéostasie appartiendrait au domaine de l'« interoception », définie comme la sensation de l'état interne de notre corps, par opposition à l'extéroception correspondant aux perceptions tactiles et haptiques en lien avec notre environnement.

De fait, il existerait un parallèle entre la douleur et la sensation thermique dans la mesure où les deux types de sensations possèderaient à la fois des propriétés extéroceptives et interoceptives. Pour les sensations thermiques, la stimulation de récepteurs situés immédiatement sous la peau participe à l'extéroception en nous informant sur la température ambiante ou sur celle des objets que nous touchons. Les mêmes voies de la sensibilité thermique participent également à la thermorégulation en nous renseignant de manière constante sur les conditions externes et leurs potentiels impacts sur le maintien de la température centrale, reflet de notre contenu interne en chaleur (Green 2004). Face à un déséquilibre du milieu intérieur, les réponses homéostatiques, (comportementales ou réflexes) sont hiérarchisées et concernent un certain nombre de systèmes physiologiques largement interconnectés. Ainsi, tout changement d'une fonction homéostatique est généralement associé à des changements dans une ou plusieurs autres fonctions homéostatiques. Par extension, si la douleur est impliquée dans le système homéostatique interoceptif, des modifications brutales de l'équilibre thermique interne doivent être associées à des changements dans la perception de la douleur. Peu d'études expérimentales ont testé cette hypothèse. Par contraste avec la perception thermique non douloureuse, dont on sait qu'elle peut être affectée par un « challenge thermique » (Cabanac et al., 1972; Marks and Gonzalez 1974 ; Mower 1976), des résultats contradictoires ont été rapportés concernant les effets d'un

« challenge thermique » sur la perception douloureuse (Croze et al., 1977 ; Strigo et al., 2000).

Sur la base des données succinctement résumées ci-dessus, les principaux objectifs des travaux présentés dans ce mémoire étaient d'analyser plus avant les interactions entre douleur et thermoception et de tenter de vérifier directement l'hypothèse de l'existence d'une "valence homéostatique" de la douleur.

Nos travaux réalisés chez des volontaires sains se sont appuyés sur un modèle expérimental spécifique: la "grille thermique", qui a déjà été utilisé dans plusieurs études réalisées au sein du laboratoire. Ce type de "grille" consiste en une thermode composée de plusieurs barres métalliques adjacentes dont la température peut être contrôlée de façon indépendante. Il est ainsi possible d'appliquer des stimulations cutanées (par exemple au niveau de la paume de la main) simultanément chaudes et froides d'intensités variées formant différentes configurations de la grille. Il a été établi de très longue date que ce type de stimulation permettait d'évoquer des sensations paradoxales douloureuses ou non douloureuses chez la plupart des sujets (Bouhassira et al., 2005; Craig and Bushnell 1994; Defrin et al., 2008; Green 2002; Hunter et al., 2015; Leung et al., 2005; Li et al., 2009; Lindstedt et al., 2011b).

Ce modèle nous a paru particulièrement intéressant, car la possibilité même de provoquer une douleur paradoxale en appliquant des stimulations thermiques non nociceptives confirme l'existence d'interactions entre nociception et thermoception. Cependant, bien que décrites depuis plus d'un siècle, les sensations provoquées par des stimulations au moyen d'une grille thermique n'ont pas fait l'objet de très nombreuses analyses, interprétations et discussions. La première grille thermique a été décrite par Thunberg (Thunberg 1896). Elle était composée de 2 éléments thermo-conducteurs dont la température était fixe : respectivement 40°C et 20°C. Cette recherche s'inscrivait dans le questionnement scientifique de l'époque et dans une démarche encyclopédiste. Cette dernière cherchait à décrire et à identifier le spectre complet des sensations pouvant être perçues par l'être humain (Boring 1942). Aussi la question sous jacente à l'expérimentation chez des sujets sains était de savoir si l'application simultanée sur la peau de températures chaude et froide, non douloureuses, allait provoquer une addition des sensations chaude et froide, la prédominance de l'une par rapport à l'autre, ou

encore, l'émergence d'une « nouvelle » sensation possédant des caractéristiques psychophysiques spécifiques. *In fine*, la très grande majorité des auteurs s'est accordée pour reconnaître qu'il était possible d'évoquer une sensation (paradoxale) de chaleur intense ("heat") au moyen de la grille, sa spécificité qualitative sur le spectre des sensations et son caractère potentiellement douloureux ont fait l'objet de multiples discussions et controverses depuis plus d'un siècle. Si la plupart des travaux les plus récents ont confirmé la possibilité de provoquer une douleur paradoxale, à type de brûlure (Bouhassira et al., 2005; Craig and Bushnell 1994; Defrin et al., 2008; Leung et al., 2005). Certains auteurs (Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002) ont discuté ces résultats et remis en questions le caractère douloureux des sensations évoquées par une grille thermique.

En nous appuyant sur des résultats obtenus antérieurement au laboratoire (Bouhassira et al., 2005), un premier objectif de nos travaux a été de vérifier l'existence d'un *continuum* entre les sensations de chaleur intense (*heat*) et de douleur paradoxale provoquées par la grille thermique. En particulier, suite à nos travaux antérieurs, nous avons cherché à confirmer que le type de sensations paradoxales, chaleur intense ou douleur, était directement dépendant du différentiel de température entre les barres chaudes et froides de la grille thermique.

Pour ce faire, nous avons analysé de façon systématique les sensations évoquées par un grand nombre de configurations de la grille thermique recouvrant une large gamme de combinaisons et de différentiels de températures entre barres chaudes et froides. Nous avons ainsi pu confirmer que le déclenchement d'une sensation paradoxale et de sa qualité douloureuse ou non étaient directement dépendants du différentiel de température entre les barres. Ainsi, ces données nous ont permis d'apporter des éléments de réponse à une controverse vieille de plus d'un siècle concernant la nature des sensations évoquées par la grille thermique, mais également de confirmer tout l'intérêt de ce modèle expérimental pour l'étude des interactions entre douleur et sensations thermiques et, au delà, entre douleur et thermorégulation.

Sur la base de ces résultats, l'objectif de notre seconde étude était de rechercher l'existence d'une dimension homéostasique à la douleur. Comme mentionné plus haut, une des caractéristiques principales des régulations homéostasiques est leur

interactivité. Cela se traduit par le fait que la mise en jeu d'une des grandes fonctions homéostasiques (par exemple, la thermorégulation) provoque des modifications compensatrices dans d'autres dimensions. De fait, si on considère que la douleur possède une dimension homéostatique et qu'il existe des liens forts entre thermoception et douleur, on peut faire l'hypothèse que la sollicitation des systèmes thermorégulateurs liée par exemple à des modifications brutales du contenu en chaleur de l'organisme, sera associée à des modifications de la perception douloureuse. Le modèle de la grille thermique nous a semblé particulièrement adapté pour vérifier expérimentalement cette hypothèse dans la mesure où la douleur paradoxale est provoquée par des stimulations thermiques non douloureuses impliquées non seulement sur la thermoception mais également dans la thermorégulation.

Aussi, un des objectifs de notre travail a été d'évaluer l'impact d'un challenge thermique entraînant un déséquilibre du milieu intérieur sur la perception douloureuse. Pour cela, nous avons provoqué, chez des volontaires sains, des modifications contrôlées du contenu en chaleur de l'organisme par des procédures de réchauffement ou de refroidissement corporels, appelées challenges thermiques. Parallèlement, nous avons évalué les effets des modifications de la température corporelle moyenne, définie comme la moyenne pondérée des températures des différents tissus de l'organisme (Burton 1935; Lenhardt and Sessler 2006), sur la douleur paradoxale induite par une grille thermique et sur la douleur « normale » (non paradoxale) provoquée par des stimulations nociceptives chaudes ou froides. Nous avons ainsi pu montrer que de tels "challenges thermiques" avaient un effet spécifique sur la douleur paradoxale induite par la grille thermique, confirmant que ce modèle expérimental était particulièrement adapté pour analyser cette dimension homéostatique de la douleur.

Après un bref rappel des principales caractéristiques des sensations paradoxales induites par une grille thermique, nous présenterons la méthodologie et les principaux résultats des deux études qui ont constitué notre travail de thèse. Ces résultats seront ensuite discutés et mis en perspective, notamment en ce qui concerne leur potentiel intérêt clinique.

Sensations paradoxales provoquées par une Grille thermique

Description de la grille thermique

La première grille thermique a été fabriquée par Thunberg (1896). Elle était composée de 2 éléments thermo-conducteurs de 3 mm de diamètre enroulés de manière à former une double spirale de 5,5 cm de diamètre (figure 1). Dans un tube circulait de l'eau chaude à 44°C, et, dans l'autre, de l'eau froide à 24°C. La sensation thermique provoquée par chaque élément lorsque qu'il était appréhendé séparément par le sujet était qualifiée de manière adéquate et était indolore. Par la suite, le prototype de Thunberg a été reproduit à l'identique ou avec de légères modifications (Alston 1920; Bach et al., 2011; Burnett and Dallenbach 1928a; b; Cutolo 1928). A la fin du XX^{ème} siècle, la grille thermique a été reproposée comme outil d'investigation de la douleur, et, plus particulièrement des douleurs d'origine centrale (Craig and Bushnell 1994). Leur prototype était une thermode composée de 15 barres de 1 cm de large dont la température est modifiée à l'aide d'éléments Peltier. Par la suite, plusieurs équipes se sont intéressées à l'étude des sensations paradoxales produites par une grille thermique et ont développé différents prototypes (Averbeck et al., 2013; Bouhassira et al., 2005; Green 2002; Harper and Hollins 2014; Hunter et al., 2015; Leung et al., 2005; Li et al., 2009; Lindstedt et al., 2011a; Pinerua-Shuhaibar et al., 2011; Scheuren et al., 2014; Sumracki et al., 2014) reprenant les bases conceptuelles de celle élaborée par Craig et Bushnell. Les différences portant essentiellement sur la surface et le matériau composant la grille et les possibilités d'ajustement des températures.

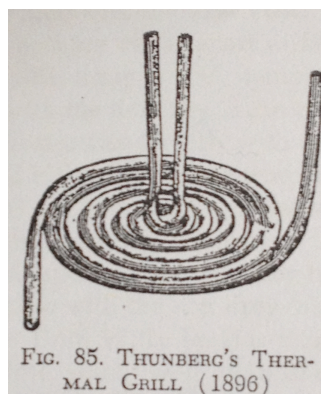


Figure 1: Grille thermique fabriquée par Thunberg. D'après (Böring)

Sensations paradoxales provoquées par une grille thermique

Dans la littérature, deux sensations paradoxales sont habituellement rapportées par des sujets sains ou des patients lorsque la grille thermique est mise en contact avec la peau : le *heat*, ou chaleur paradoxale et l'*illusion of pain*, ou douleur paradoxale.

Chaleur paradoxale (Heat)

Le terme *heat* est difficilement traduisible en français. D'après le Harrap's, *heat* est un nom décrivant la qualité d'être « très chaud », *hot*, ou « chaud », *warm*. Il existe également une notion de paroxysme ou de situation paroxystique : *the heat of the day is the hottest part of a hot day*. La dimension d'intensité y est aussi associée : *heat is anger or strong feeling*. Ces éléments de perception traduisent l'intensité de la sensation Heat. De manière générale, le terme *Heat* peut être traduit par la locution « chaleur intense ».

Cependant, la sensation provoquée par la grille thermique possède également une dimension originale qui est souvent traduite dans les articles par le terme de « fusion » (Alston 1920; Cutolo 1928) ou de synthétique (*synthetic heat*) (Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002). Ce dernier terme souligne à la fois la notion d'association de 2 sensations (fusion) et de « fabrication » d'une nouvelle sensation (de synthèse). Il décrit toujours la perception d'une forte chaleur paradoxale sans douleur associée qui recouvre le même champ psychophysique que le *heat*.

Pour la suite, nous avons choisi de traduire le terme de *Heat* par « chaleur paradoxale » lorsque cette sensation est provoquée par une grille thermique. Le terme paradoxal fait référence aux autres phénomènes « illogiques », provoqués par des stimuli thermiques, comme, celui déclenchant une sensation de chaud par l'apposition d'un stimulus froid sur la peau. Dans le cas de la grille thermique, le terme « paradoxal » fait référence au fait que l'addition d'un stimulus chaud et d'un stimulus froid déclenche une sensation thermique « plus chaude » que celle provoquée par la seule stimulation chaude.

Douleur paradoxale (Illusion of Pain)

Alors que la notion de douleur associée à une stimulation chaude et froide simultanée avait déjà été évoquée par plusieurs auteurs, le terme *Illusion of Pain* a été employé pour la 1^{ère} fois par Craig & Bushnell (Craig and Bushnell 1994) pour décrire la sensation évoquée par l'application de la paume de la main de 11 volontaires sur une grille thermique composée de 15 barres. La température des barres étaient ajustées soit à

20°C, soit à 40°C , soit alternativement à 20 et 40°C. Le terme *illusion* a été choisi pour illustrer le fait que 10 sujets sur 11 ont évoqué une sensation douloureuse lors de la stimulation effectuée avec la combinaison « 20-40°C », alors que les stimulations à 20°C ou à 40°C faites séparément ne déclenchaient pas de douleurs (figure 2).

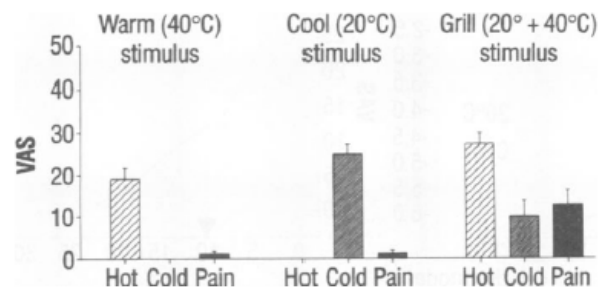


Figure 2: Scores de douleur observés chez 11 volontaires avec une grille thermique (Craig and Bushnell 1994)

Nous utilisons le terme « douleur paradoxale » pour décrire la sensation douloureuse déclenchée par une grille thermique. Dans ce contexte, l'adjectif « paradoxal » fait référence au fait que des stimuli chauds et froids ne sont pas douloureux lorsqu'ils sont appliqués séparément, alors qu'ils le deviennent lorsqu'ils le sont simultanément. Nous préférons le terme « paradoxal » à celui « d'illusion » car ce dernier implique une irréalité (magie) qui ne correspond pas au ressenti du sujet.

Origines de la grille thermique

L'objectif de la première grille thermique fabriquée par Thunberg (1896), était de reproduire le phénomène du « Heat » décrit par Alrutz (Alrutz 1898). Cette recherche s'inscrivait dans le prolongement du questionnement scientifique de la seconde moitié du 19^{ème} siècle, qui était dominé par une nouvelle approche scientifique, la psychophysique, initiée par Ernst Weber (1846). Les scientifiques cherchaient à caractériser et à mieux comprendre les mécanismes des 5 sens (la vue, l'odorat, le goût, le toucher et l'ouïe) pouvant être perçus par l'être humain (Boring 1942). Dans un traité, *der Tastsinn und das Gemeingefühle* (Le sens du toucher et la sensibilité générale), Ernst Weber (1846), postulait à partir de l'expérience du *Thaler*, que, la perception d'une stimulation tactile était le résultat de 3 facteurs : la localisation et la surface de contact (*Ortsinn*), la pression (*Drucksinn*) et la température (*Temperatursinn*). Le Thaler était une pièce de monnaie en argent pesant 16,7g. Ernst Weber observa que la même pièce posée sur le front « pesait plus lourd » lorsqu'elle était froide par rapport à la même pièce avec une température chaude. Elle était même « plus lourde » que 2 pièces chaudes empilées

l'une sur l'autre. Ces observations suggéraient que ces 3 facteurs étaient distincts, nécessaires et interdépendants pour *percevoir* un contact tactile. S'appuyant sur ces travaux, Hering (1880) montra que les sensations thermiques étaient perçues comme chaudes ou froides de manière opposée autour d'un zéro physiologique, correspondant à *ni chaud, ni froid*. Celui-ci est mouvant puisque le même objet peut-être perçu comme froid si la peau est chaude et, inversement si elle est froide.

Quelques années après, la mise en évidence de « spots » au chaud ou au froid par Blix (1882), Goldscheider (1884) et Donaldson (1885), Von Frey en 1895 décrivait une première sensation thermique paradoxale, appelée *froid paradoxal*. Celle-ci consistait en l'apparition d'une sensation de froid lors de la stimulation de « spots » froids avec un stimulus thermique ayant une température comprise entre 45°C et 50°C, et, donc, bien au-dessus du seuil du chaud et en-dessous du seuil de douleur. Cette observation, en montrant que l'on déclenchait une sensation de froid lorsque l'on stimulait un « spot » au froid indépendamment de la qualité « chaude » de la stimulation allait dans le sens que les sensations de chaud et de froid étaient indépendantes et véhiculées par des voies dédiées, « *labeled lines* ». Ainsi, les résultats de Von Frey étaient en accord avec la *Loi des énergies spécifiques* de Johannes Muller.

S'appuyant sur les travaux de Von Frey, Alrutz (Alrutz 1898) émit la théorie qu'une sensation originale, appelée «heat», pouvait être obtenue par l'excitation directe de récepteurs au chaud, associée simultanément à une stimulation paradoxale de récepteurs au froid. Cette sensation, provenant de la stimulation simultanée de « spots » froids et chauds adjacents, est déclenchée lorsque la température est comprise entre celle du seuil du « froid paradoxal » (45°C) et celle du seuil de douleur au chaud (50°C).

Pour vérifier la théorie d'Alrutz, Thunberg fabriqua la grille thermique décrite plus haut (figure 1), et évaluât ses effets chez des volontaires. Les résultats des essais ne la confirmèrent pas intégralement. Pour Thunberg, l'ajout de la stimulation froide à la stimulation chaude, entraînait une sensation originale qui était « *comme si la température était brutalement augmentée et déclenchait une sensation de « très chaud »* ». Même si cette sensation peut être assimilée à du *heat*, Thunberg jugeait qu'il s'agissait plutôt d'un mélange de sensations (« *mischempfindung* ») aboutissant à une sensation de fusion, bien que le chaud et le froid pouvaient parfois être perçus séparément dans une fusion imparfaite.

Alrutz étudia, alors, les sensations provoquées par la grille thermique de Thunberg, en fonction du temps et de la présence ou non de « spots » chauds et froids dans les zones stimulées. Le premier résultat de ces observations fut que la sensation perçue avec la grille thermique évoluait durant les premières secondes de la stimulation. Par ailleurs, dans les régions où coexistaient des « spots » chauds et froids, l'augmentation progressive de la température provoquait d'abord une sensation de chaleur, puis une sensation de pique cuisante, le «heat», puis, une brûlure au chaud (Tableau 1). Dans les régions où existaient uniquement des « spots » chauds, l'augmentation progressive de la température entraînait une sensation de chaleur puis directement une douleur, sans sensation de «heat». Dans les régions où n'existaient que des « spots » froids, l'augmentation progressive de température ne produisait pas de sensation de chaleur, mais une sensation de froid paradoxal sans déclenchement du «heat» suivi de l'apparition de la douleur. Il en concluait que le «heat» était une sensation unique et originale, qui nécessitait la présence de « spots » chauds et froids, et, qui résultait de la fusion du *chaud* et du *froid paradoxal*. Alrutz admettait cependant que cette fusion pouvait parfois être imparfaite.

	« Spots » froids +	« Spots » froids -
« Spots » chauds +	Chaleur → Chaleur paradoxale → Douleur paradoxale	Chaleur → Douleur paradoxale
« Spots » chauds -	Froid paradoxal → Douleur	

Tableau 1: Sensations perçues lors de l'application par Alrutz de la grille thermique de Thunberg en fonction de la présence ou de l'absence de "spots" chauds et froids. D'après (Boring 1942)

Durant les années suivantes, le débat portât sur la typologie de cette sensation obtenue par synthèse (*synthetic heat*) de chaud et de froid. Est-elle singulière (fusion) ou simplement un mélange de chaud et de froid ? La sensation de fusion décrite par Alrutz a été retrouvée par plusieurs auteurs. Alston (Alston 1920) la retrouve alors que les stimuli sont distants de 10 à 15 cm. Cutolo (Cutolo 1928), chez 3 volontaires, a étudié ce phénomène de fusion du chaud et du froid à l'aide d'une grille thermique composée de tubes de verre où circulait de l'eau à 13°C et à 44°C. La sensation était décrite avec les termes de douleur, de brûlure, ou de douleur cuisante. Plusieurs autres auteurs retrouveront et confirmeront par la suite, l'existence du *heat* (Boring 1942).

Cependant, l'existence du *Heat* comme sensation originale a été remise en question par W.L. Jenkins à travers plusieurs études conduites chez des sujets naïfs et non entraînés à l'introspection. Dans une étude conduite chez 126 volontaires, il a testé plusieurs

combinaisons de température chaudes et froides avec une grille thermique et, recueillit les sensations après chacune d'entre elles, en demandant aux volontaires de choisir un qualificatif figurant dans une liste de 9 items allant de « très froid » à « très chaud (hot) » (Jenkins 1938b). L'auteur observait que le qualificatif « très chaud (hot) » était moins souvent rapporté après une combinaison thermique chaud-froid que lorsque seule la stimulation chaude était appliquée. Il en concluait que la théorie d'Alrutz postulant l'existence du *heat* ne pouvait s'observer que chez des sujets préparés et conditionnés. Cependant, ces résultats n'annulent pas les observations faites par d'autres auteurs, pour différentes raisons méthodologiques (Boring 1942). En fait, cela souligne surtout l'inconstance du phénomène de « chaleur paradoxale » d'un sujet à l'autre pour une même combinaison de stimulation et l'absence de vocabulaire permettant de décrire une sensation issue d'une synthèse (et, donc, non naturelle) par des personnes non préparées.

Après plusieurs décennies sans études fondamentales ou psycho-physiques sur les sensations paradoxales obtenues avec une grille thermique, le phénomène a été réactualisé par Craig et Bushnell (1994). En mettant en perspectives des études électrophysiologiques chez le chat, une étude psycho-physique et une imagerie fonctionnelle, ils postulent que ce modèle de douleur met en évidence une sensation originale véhiculée par les fibres A δ et C impliquées dans la perception thermique indolore et relayée vers des centres supra-spinaux impliqués dans les processus douloureux (thalamus et cortex cingulaire antérieur) par des neurones polymodaux nociceptifs localisés dans la couche la plus superficielle du faisceau spino-thalamique. Pour les auteurs, la sensation à type de brûlure douloureuse évoquée par les volontaires, reproduit celle habituellement rapportée par les patients souffrant de douleurs après la survenue de certains accidents vasculaires cérébraux.

Description des sensations paradoxales

Depuis les études initiales, explorant sur un petit nombre de personnes les phénomènes induits par une grille thermique, plusieurs équipes ont cherché depuis 2 décennies à les caractériser de manière plus complètes. Plusieurs études psycho-physiques ont été conduites chez des volontaires afin de mieux déterminer les caractéristiques des 2 sensations perçues avec une grille thermique : la douleur paradoxale (Averbeck et al., 2013; Bach et al., 2011; Boettger et al., 2013a; b; Boettger et al., 2011; Bouhassira et al.,

2005; Craig and Bushnell 1994; Craig et al., 1996; Defrin et al., 2008; Harper and Hollins 2014; Hunter et al., 2015; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b; Leung et al., 2005; Li et al., 2009; Lindstedt et al., 2011b; Pinerua-Shuhaibar et al., 2011), et la chaleur paradoxale (Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002; Green and Pope 2003; Green and Schoen 2007; Greenspan et al., 1993; Hamalainen et al., 1982). La stimulation cutanée avec une combinaison de températures indolores froides et chaudes déclenchent au moins une des 2 sensations. Associée ou non à une douleur, la perception procurée par une grille thermique est reconnue comme unique et originale par rapport aux autres sensations déclenchées par des tests expérimentaux de douleur (Bach et al., 2011; Hunter et al., 2015). Les vocables utilisés pour décrire la sensation perçue lors d'une stimulation avec une grille thermique recouvre 2 dimensions : le premier fait référence à des sensations thermiques alors que le second se rapporte à la douleur (Bach et al., 2011). Les termes évocateurs de sensations thermiques les plus fréquemment cités sont (Bach et al., 2011) : brûlure, cuisant, très chaud. Pour la douleur, les termes les plus employés sont : brûlure douloureuse, étirement, picotements, pointu, coupant.

Etudes psycho-physiques

Chaleur paradoxale

La sensation de chaleur paradoxale est la première sensation décrite avec l'utilisation d'une grille thermique (Alrutz 1898; Thunberg 1896). Depuis les travaux effectués durant la 1^{ère} moitié du XX^{ème} siècle (Burnett and Dallenbach 1928a; Cutolo 1928; Jenkins 1938a; b), elle a fait l'objet de peu d'études psycho-physiques (Bach et al., 2011; Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002; Green and Pope 2003; Kammers et al., 2010; Yarnitsky and Ochoa 1990) comparativement à la douleur paradoxale.

Dans une étude psychophysique reproduisant les conditions expérimentales de l'étude conduite par Thunberg, Bach et al. (Bach et al., 2011) ont confirmé le phénomène de fusion entre les stimulations chaudes et froides. Alors que les sujets étaient soumis à plusieurs combinaisons de température (20°C, 40°C, 43°C et 20-40°C), les sensations thermiques recueillies pendant la stimulation avec la combinaison « 20-40°C », correspondaient à la « fusion » de celles recueillies lors des stimulations à 20°C et à celles à 40°C. En étudiant les effets produits par variations de stimulation thermique autour de la température neutre, B.G. Green (Green 2002) a montré que la chaleur paradoxale (*synthetic heat*) est déclenchée par des écarts thermiques plus faibles, de

l'ordre de 3°C, comparativement à ceux nécessaires pour déclencher une douleur paradoxale. Cette observation est également retrouvée quand un stimulus de 3°C en-dessous de la température cutanée neutre est appliquée au niveau d'un spot « chaud » (Jenkins and Karr 1957). La notion que de faibles écarts suffisent pour déclencher une chaleur paradoxale a été évoquée lors d'études sur la douleur paradoxale (Bouhassira et al., 2005; Leung et al., 2005). Lors de ces études, plusieurs combinaisons de grille thermique étaient testées et une proportion importante de sensations de chaleur paradoxale était rapportée avec de faibles différentiels thermiques entre les barres de la grille. La sensation paradoxale peut être inhibée par un simple contact cutané (Green and Pope 2003). Cependant, l'efficacité de l'inhibition varie en fonction du type de contact. Kammers et al. (Kammers et al., 2010) trouvent une réduction de 64% de l'intensité de la chaleur paradoxale, uniquement lorsque les surfaces en contact (en l'occurrence les 2nd, 3^{ème} et 4^{ème} doigts de chaque main) sont soumises aux mêmes combinaisons de stimulation, et, que les deux surfaces de contact appartiennent au même sujet. Ainsi, le toucher et la température doivent être associés à la cohérence corporelle (self-touch) pour permettre la modulation. Ces résultats indiquent qu'il existe des phénomènes d'intégration dans la modulation de la chaleur paradoxale.

La vitesse de refroidissement influence l'apparition d'une chaleur paradoxale (Greenspan et al., 1993; Hamalainen et al., 1982). Lorsqu'une thermode permettant un refroidissement de 4°C/sec est appliquée sur une peau dont la température est à 34°C, une sensation de chaleur ou de douleur paradoxale est évoquée lors de 34% des mesures pour des variations thermiques comprises entre 2 et 5°C (Greenspan et al., 1993). Réchauffer la peau pendant quelques secondes avec une thermode à 48-50°C avant d'appliquer le stimulus froid permet d'augmenter la fréquence de 10% à 40% de la chaleur paradoxale (Hamalainen et al., 1982). Plus la vitesse du refroidissement est élevée plus la sensation de chaleur paradoxale apparaît rapidement avec une plus faible baisse de température (Hamalainen et al., 1982).

Plusieurs arguments suggèrent que le mécanisme à l'origine de la chaleur paradoxale implique des fibres C sensibles à des stimuli froids indolores qui activent des neurones sensibles au chaud. Susser et al. (Susser et al., 1999), ont évalué indirectement les vitesses de conduction associées aux seuils de détection de la chaleur et du froid ainsi que de la sensation de chaleur paradoxale. Les vitesses de conduction étaient similaires pour le seuil de détection au chaud et pour la chaleur paradoxale (respectivement 0,70

m/s et 0,68 m/s) alors qu'elle était dix fois supérieure pour le seuil de détection du froid.

La réalisation d'un blocage des fibres A δ par ischémie (Fruhstorfer 1984; Yarnitsky and Ochoa 1990) ou par compression (Wahren et al., 1989) entraîne une modification de la perception des stimuli froids au cours du temps, qui reproduit la sensation évoquée par une grille thermique ou lors de la provocation d'une chaleur paradoxale. De froid non douloureux, la sensation se transforme en brûlure (Fruhstorfer 1984), voire en brûlure douloureuse (Yarnitsky and Ochoa 1990). Wahren et al. (Wahren et al., 1989), montrent que le blocage des fibres A δ déplace vers des températures plus élevées le seuil nociceptif au froid et transforme la perception associée à la douleur, de « froid » à brûlure. Parallèlement, les seuils de détections au chaud et les seuils nociceptifs au chaud ne sont pas modifiés. Ces travaux confirment que la sensation de brûlure ou de chaleur intense provoquée par une stimulation froide indolore ou non est médiée par des fibres C. La nature des neurones activés par ces fibres C reste un objet de débat. Fruhstorfer et al. (Fruhstorfer et al., 2003) observent que la sensation de chaleur paradoxale (*synthetic heat*), provoquée par une grille thermique avec une combinaison associant des barres à des températures de 21 et 39°C, n'est pas modifiée par le blocage des fibres A δ que ce soit en termes de fréquence (2/3 des volontaires) ou d'intensité (chaudes ou très chaudes). Par ailleurs, une douleur paradoxale est rarement évoquée. Les auteurs confirment que le phénomène de chaleur paradoxale est indépendant des fibres A δ et que l'implication de neurones polymodaux sensibles à la température et à la nociception est peu probable dans le phénomène de chaleur paradoxale. Comme la sensation peut être évoquée avec des températures indolores, les auteurs suggèrent qu'elle est probablement le résultat de la fusion d'afférences provenant de récepteurs chauds et froids, non myélinisées, et ayant des seuils de déclenchement bas.

Douleur paradoxale

Lorsque la main d'un sujet est appliquée sur une grille thermique, le déclenchement d'une douleur paradoxale n'est pas systématique. En testant une combinaison (15/41°C) sur une grille thermique, et, en fixant un seuil de douleur à 20 mm sur une EVA, Scheuren et al. (Scheuren et al., 2014) observent que 44% des volontaires sont répondeurs. Une anxiété plus importante (en particulier, le trait 'ruminant') et une perception aigüe de sa condition interne (une juste perception de sa fréquence

cardiaque) sont des facteurs prédictifs de douleur paradoxale (Scheuren et al., 2014). Lorsqu'une sensation douloureuse est déclenchée, elle est systématiquement associée à une sensation de désagrément dont l'intensité est supérieure à celle de la douleur (Averbeck et al., 2013; Bouhassira et al., 2005; Hunter et al., 2015; Lindstedt et al., 2011a; Lindstedt et al., 2011b).

La perception de la combinaison thermique est différente de celles perçues par les températures qui la composent lorsqu'elles sont testées séparément (Bach et al., 2011; Hunter et al., 2015). La distance entre les barres chaudes et froides ou la surface de stimulation ne modifient pas la fréquence ou l'intensité de la douleur (Defrin et al., 2008; Leung et al., 2005). La qualité de la peau (glabre ou velue) influe de manière modérée sur l'intensité de la douleur ou du désagrément (Hunter et al., 2015).

L'intensité de la douleur rapportée par différents auteurs varient en moyenne de 15 à 40 mm sur une EVA cotée entre 0 et 100 mm en fonction de la combinaison thermique testée (Bouhassira et al., 2005; Craig and Bushnell 1994). Le principal facteur influençant la survenue d'une douleur paradoxale est le différentiel thermique entre les barres (Bouhassira et al., 2005; Hunter et al., 2015; Leung et al., 2005); plus celui-ci est important, plus grande est la probabilité de déclencher une douleur et plus importante l'intensité (Bouhassira et al., 2005). Pour Bouhassira et al. (Bouhassira et al., 2005), les températures chaudes et froides qui composent la combinaison de la grille thermique sont équipotentes pour déclencher une douleur paradoxale. Ainsi l'écart aux seuils nociceptifs n'est pas un facteur déterminant. Au contraire, Averbeck et al. (Averbeck et al., 2013), suggèrent que la valeur du seuil nociceptif au froid conditionne l'intensité de la sensation provoquée par la grille thermique alors que le seuil nociceptif au chaud ne l'influence pas. Plus le premier est proche de la valeur de la température de la barre froide, plus l'intensité de la sensation paradoxale est importante. Cependant, Harper et al. (Harper and Hollins 2014) observent qu'un « pré-conditionnement » avec la température froide de la combinaison (18°C) de la grille thermique, comparativement à un « pré-conditionnement » à la température neutre, diminue la sensibilité thermique et réduit l'intensité de la douleur paradoxale. Par contre, un « pré-conditionnement » avec la température chaude de la combinaison (42°C) ne modifie ni l'intensité de la douleur paradoxale ni la sensibilité thermique.

L'humeur du sujet influence également la sensation paradoxale. L'existence d'un syndrome dépressif mineur ou l'induction d'une humeur triste chez des volontaires

sains induisent une augmentation des dimensions affectives (déplaisir) et sensorielles (intensité) de la douleur (Boettger et al., 2011; Pinerua-Shuhaibar et al., 2011). Par contre, cet effet n'est pas retrouvé chez les patients souffrant de syndromes dépressifs majeurs, sevrés de traitement depuis plusieurs semaines (Boettger et al., 2013b).

Modulations pharmacologiques

Deux études neuropharmacologiques ont montré que l'intensité de la douleur paradoxale était modulable via les systèmes opioïdiques et glutaminergiques. De manière comparable à la douleur thermique « physiologique », l'administration de 0,1 mg/kg de morphine chez des volontaires sains (Kern et al., 2008b) entraîne une réduction de l'intensité et du déplaisir associés à la douleur paradoxale. Cet effet est réversible par l'administration de naloxone, alors que celle-ci n'a pas d'effet propre sur la douleur paradoxale (Kern et al., 2008a). La réduction de l'intensité douloureuse associée à l'administration de morphine est directement corrélée à la baisse du seuil nociceptif au froid (Kern et al., 2008b). A l'inverse, l'administration d'un antagoniste à la NMDA, la kétamine, entraîne une discordance entre les différents tests thermiques. Alors que les intensités des douleurs au chaud et au froid ne sont pas modifiées, celle de la douleur paradoxale est effondrée (Kern et al., 2008a).

Modulations par l'application d'activateurs des potentiels de récepteurs transitoires

Les modifications induites sur les sensations paradoxales provoquées par une grille thermique par le menthol, le ciannamaldéhyde et la capsaïcine qui sont, respectivement, activateurs du TRPM8 (sensible au froid indolore), du TPRA1 (sensible au froid douloureux) et du TRPV1 (sensible au chaud douloureux) (Belmonte and Viana 2008; Schepers and Ringkamp 2010), ont été étudiées chez des volontaires (Averbeck et al., 2013; Schaldemose et al., 2015). Averbeck et al. (Averbeck et al., 2013) ont sensibilisé les fibres afférentes en appliquant sur la peau de 24 volontaires du menthol ou du ciannamaldehyde. Le menthol (activation des TRPM8) a élevé le seuil nociceptif au froid (hyperalgésie au froid) et augmenté l'intensité de la chaleur paradoxale provoquée par une combinaison de grille thermique associant des températures de 20 et 40°C. Le ciannamaldehyde (activation des TRPA1) a élevé le seuil nociceptif au froid (hyperalgésie au froid), abaissé celui au chaud (hyperalgésie au chaud) et augmenté l'intensité de la chaleur paradoxale provoquée par une combinaison de grille thermique associant des températures de 20 et 40°C. Schaldemose et al. (Schaldemose et al., 2015),

ont sensibilisé les fibres afférentes en appliquant sur la peau de 80 volontaires de la capsaïcine (activation des TRPV1). Ils observent une diminution du seuil nociceptif au chaud (hyperalgésie au chaud) sans modification du seuil de détection au chaud. A l’opposé, ils observent une élévation du seuil de détection au froid associée à une diminution du seuil nociceptif au froid (hypoalgésie au froid). Avec une combinaison de grille thermique associant des températures à 10 et 40°C, l’application de capsaïcine augmente la fréquence des sensations paradoxales sans modifier les sensations de froid ou de chaud. L’analyse de ces résultats montrent que, quel que soit le TRP activé, l’intensité du *heat* est augmentée, et, cela, qu’elle soit associée à une hyperalgésie (menthol) ou à une hypoalgésie au froid (capsaïcine).

Sensations paradoxales et neuro-imagerie fonctionnelle

Quelques études ont évaluées les débits sanguins cérébraux à l’aide d’un PETscan ou l’activité métabolique de structures intracérébrales par résonnance magnétique lors de l’application de stimulations provoquant une chaleur paradoxale (Davis et al., 2004) ou une douleur paradoxale à l’aide d’une grille thermique (Craig et al., 1996; Leung et al., 2014; Lindstedt et al., 2011a). Pour Davis et al. (Davis et al., 2004), le déclenchement d’une chaleur paradoxale est associée à une activation de l’insula ipsilatérale au site de stimulation thermique. Cette réaction est abolie par l’adjonction d’un stimulus froid. Pour certains (Leung et al., 2014), la grille thermique agit principalement en réduisant l’activité de structures impliquées dans la modulation de la douleur (Peyron et al., 2000b). Pour d’autres, elles activent d’autres régions impliquées dans les processus de douleur comme le thalamus (Lindstedt et al., 2011a), l’insula (Lindstedt et al., 2011a) ou le cortex cingulaire antérieur (Craig et al., 1996). Pour Lindstedt et al. (Lindstedt et al., 2011a), la stimulation avec une grille thermique active une zone controlatérale à celle activée par l’application de chacun des stimuli thermiques de la combinaison, suggérant un « changement d’état » de la sensation.

Hypothèses de mécanismes neurophysiologiques à l'origine des sensations paradoxales provoquées par une grille thermique

Plusieurs mécanismes ont été proposés et théorisés, pour expliquer l'apparition des phénomènes paradoxaux (chaleur et/ou douleur) lors d'une stimulation avec une grille thermique depuis son invention par Thunberg (Thunberg 1896). Schématiquement, ils peuvent être divisés en 3 types : fusion, désinhibition et convergence-interaction. Historiquement, la première théorie, celle de la *fusion*, a été proposée par Alrutz (Alrutz 1898). Elle a été reprise et développée dans la première moitié du XXème siècle par différents psychologues (Cutolo, 1918; Burnett and Dallenbach, 1927) et réactualisée récemment (Bach et al., 2011; Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002). Basé sur des études psychophysiques étudiant le phénomène de la chaleur paradoxale, elle n'intègre pas la possibilité de douleur paradoxale : celle-ci est soit inexistante (Fruhstorfer et al., 2003), soit le résultat d'un autre mécanisme (Green and Pope 2003; Green et al., 2008), soit une perception méta-esthétique utilisée par les volontaires pour décrire une sensation artificielle (Bach et al., 2011).

La seconde théorie, celle de la *désinhibition*, a été proposée par Craig et Bushnell (Craig and Bushnell 1994). Basée sur des données électro-physiologiques expérimentales, et deux études conduites avec une grille thermique chez des volontaires (une étude de psycho-physique et une de neuro-imagerie), elle propose un mode d'action impliquant l'activation de nocicepteurs qui sont physiologiquement inhibés. Cette théorie ne permet pas d'expliquer le phénomène de la chaleur paradoxale.

En résumé aucune des théories ne permet d'intégrer dans un seul cadre les 2 phénomènes paradoxaux provoqués par la grille thermique. Se basant sur l'existence d'une voie dédiée pour chacune des sensations (thermique et douleur), chacune permet d'expliquer une seule des 2 sensations paradoxales : *fusion* pour la chaleur paradoxale et *désinhibition* pour la douleur paradoxale.

A ce jour, la théorie de la *désinhibition* est la plus aboutie mais plusieurs études (Bouhassira et al., 2005; Defrin et al., 2008; Green 2002; Green and Pope 2003; Green et al., 2008; Green and Schoen 2007; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b; Li et al., 2009) ont mis en évidence des éléments qui mettent en défaut la théorie formulée par Craig et Bushnell. En partant de celle-ci, plusieurs auteurs ont proposé que la sensation paradoxale provoquée par une grille thermique soit le résultat d'une *convergence* et

d'une *interaction* entre les 2 sensations (thermique et douleur). Cette *convergence-interaction* (ou intégration) pouvant s'effectuer à un niveau central ou à un niveau périphérique.

Théorie de la fusion

La première théorie, énoncée par Alrutz (Alrutz 1898), postule que la sensation de chaleur paradoxale (*heat*), provoquée par des températures entre 45 et 50°C, n'est pas une sensation originale mais plutôt le résultat de la *fusion* d'afférences provenant de l'activation simultanée, par des stimuli chauds, de « spots » chauds (activation « physiologique ») et de « spots » froids (activation « paradoxale ») (Boring 1942). Cette explication sous-entend que le déclenchement de sensations paradoxales n'est pas en lien avec l'activation de neurones nociceptifs, mais, uniquement de neurones impliqués dans la perception thermique. Ainsi, la chaleur paradoxale serait le résultat de la mise en jeu simultanée de canaux sensoriels dédiés aux sensations thermiques chaudes (sans être *très* chaudes) et d'une stimulation paradoxale de canaux sensoriels dédiés au froid. La survenue concomitante, et non systématique, d'une douleur paradoxale (burning pain) associée au *heat*, est le résultat d'un « excès » de chaleur paradoxale. En cela, il est en accord avec la conception d'Ernst Weber (1846) pour qui la douleur ne correspond pas à une sensation spécifique au même titre que le toucher (*der Tastsinn*) mais plutôt à une sensation non spécifique (*das Gemeingefühle*) ; la douleur étant le résultat de « trop de » (trop de bruit, par exemple) (Boring 1942). La mise en évidence de récepteurs répondant aux stimulations au chaud ou au froid indolores, et, non aux stimulations mécaniques (Darian-Smith et al., 1973; Darian-Smith et al., 1979), ont confirmé l'existence des « spots » et de voies dédiées pour la perception thermique.

En accord avec la théorie d'Alrutz, les sensations simultanées froides et chaudes sont perçues comme si elles s'additionnaient, procurant une sensation dont l'intensité est plus chaude que la sensation provoquée par la température chaude seule. Plusieurs résultats d'études psycho-physiques supportent cette théorie. En utilisant de faibles différentiels thermiques avec des températures proches de la température neutre, Green (Green 2002) trouve que l'intensité de la sensation thermique provoquée par la grille thermique est à peu près égale à la somme des intensités chaudes et froides évoquées par les températures chaudes et froides testées séparément. Récemment, Hunter et al. (Hunter et al., 2015) font la même observation avec des températures respectivement

plus froides et plus chaudes. Dans un travail précédent, notre équipe a observé que plus le différentiel thermique entre les températures chaudes et froides (et, donc, plus les températures des barres sont chaudes et/ou froides), plus l'intensité de la douleur paradoxale est importante, suggérant un phénomène d'additivité des sensations (Bouhassira et al., 2005).

La principale divergence entre la théorie de la fusion et celles de la désinhibition ou de l'intégration sont principalement en rapport avec l'adhésion exclusive à un modèle de transmission des sensations, par convergence ou par des voies dédiées (*labeled lines*). Ce point dédie ou dénie une dimension douloureuse à la sensation paradoxale provoquée par une grille thermique. Pour certains auteurs (Bach et al., 2011; Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002; Jenkins 1938b), la grille thermique ne provoque pas de douleur et, l'utilisation du descripteur « douleur » par des volontaires relève du hasard et reflète l'absence de vocables pour décrire cette sensation artificielle (*synthetic heat*) (Bach et al., 2011; Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002).

Théorie de la désinhibition

La théorie de la *fusion* a été remise en question à la fin du XX^{ème} siècle par Craig et Bushnell (1994) à partir de plusieurs arguments. Le premier est que pour respecter le concept de « voie dédiée » pour chaque sensation (*labeled lines*), la douleur provoquée par une grille thermique signifie la mise en jeu de nocicepteurs. Or, les seuils de déclenchement des récepteurs nociceptifs au chaud (Chery-Croze 1983) se situent entre 45°C et 53°C, et, donc, à des valeurs situées bien au-dessus de la température appliquée avec la grille thermique de Thunberg (40°C). Le second est que, pour la même raison, une « sommation » d'intensités thermiques ne peuvent évoluer en « douleur ». Enfin, les températures des barres appartenant à un spectre de stimulations froides et chaudes indolores, les nocicepteurs sensibles aux stimulations « froid nocif » et « chaud nocif » ne peuvent être activés par l'application de la grille thermique.

En combinant des données électro-physiologiques obtenues chez le chat, une étude psycho-physique et une étude d'imagerie fonctionnelle cérébrale chez l'homme (PET scan), Craig & Bushnell (Craig and Bushnell 1994) proposent que la brûlure douloureuse provoquée par une grille thermique est le résultat de la diminution ou de l'abolition de l'inhibition physiologique exercée par des neurones dédiés à la perception du froid sur des neurones nociceptifs polymodaux, qui sont ainsi maintenus physiologiquement

silencieux ; c'est la théorie de la *désinhibition* ou du « démasquage » (*unmasking*). Cette interaction, localisée probablement au niveau thalamo-cortical, impliquerait des neurones situés dans la corne dorsale de la moelle épinière dans la couche la plus périphérique du faisceau spino-thalamique (Lamina I). Plusieurs arguments appuient l'hypothèse de l'implication de cette structure neuro-anatomique. Le premier est que c'est le site quasi-exclusif des terminaisons des afférences des fibres C polymodales sensibles au froid ainsi que, probablement, des fibres Aδ. Cette partie du faisceau spino-thalamique contient également les neurones thermo-sensibles au chaud. Enfin, les axones des neurones se projettent dans les centres supra-spinaux (en particulier, le thalamus) impliqués dans les réponses comportementales liées à la thermorégulation et/ou à la douleur. Pour Craig et Bushnell (Craig and Bushnell 1994), les neurones polymodaux localisés dans des couches plus profondes du faisceau spino-thalamique ne peuvent pas être impliqués, entre autres, parce qu'ils ne répondent pas à des stimulations thermiques supérieures à 15°C (Kenshalo et al., 1982).

Lors d'une étude psycho-physique conduite chez 11 volontaires, ils notent que la sensation provoquée par la combinaison thermique 20-40°C est perçue comme plus chaude que la sensation évoquée avec une température de 40°C et moins froide que celle évoquée avec la barre à 20°C. Par ailleurs, ils recueillent significativement plus de descriptifs liés à la douleur qui se manifeste principalement sous formes de brûlure ou de « cuisant ». Par ailleurs, le caractère douloureux de la stimulation à l'aide d'une grille thermique est confirmée par une étude de neuro-imagerie (PET scan) qui montre lors de l'application de stimuli chauds et froids simultanés l'activation d'une région, le cortex cingulaire antérieur, qui est habituellement impliquée dans les processus douloureux (Peyron et al., 2000a). Lorsque des stimulations chaudes et froides de la grille thermique sont appliquées séparément, aucune augmentation du débit sanguin dans cette structure n'est observée.

Ils mettent en parallèle ces résultats avec les résultats d'une étude électrophysiologique au cours de laquelle ils ont isolé dans la 1^{ère} couche du faisceau spino-thalamique de chats anesthésiés 3 types de neurones: (1) des neurones spécifiques à la nociception (NS) qui répondent uniquement au chaud douloureux et au pincement; (2) des neurones spécifiques aux stimulations thermiques (COOL) qui répondent aux afférences Aδ provenant des récepteurs au froid; et, (3) des neurones polymodaux, appelés HPC car ils sont sensibles au chaud douloureux (noxious Heat), au pincement

(Pinch), et au froid (Cold). Leurs afférences proviennent de fibres C. Après avoir isolé ces différents neurones, ils ont reproduit le modèle de la grille thermique et recueilli les fréquences de décharge des neurones COOL, HPC et NS, localisés dans la zone de projection des fibres afférentes C et A δ soumises aux différentes stimulations thermiques (chaude, froide ou mixte (grille thermique). Les neurones NS ne sont jamais activés par les stimulations thermiques. La stimulation «Chaude» n'entraîne pas d'augmentation des fréquences de décharge des neurones (HPC). Par contre, elle inhibe partiellement les neurones (COOL). Les stimuli froids augmentent parallèlement les réponses des neurones (COOL) et (HPC). Lorsqu'une stimulation mixte de type « grille thermique » est appliquée, les réponses des neurones (COOL) et (HPC) divergent. Alors que les fréquences de décharge des neurones (COOL) diminuent, celles des neurones (HPC) augmentent.

En accord avec la notion d'un effet modulateur du froid sur la douleur, le mécanisme de *désinhibition* proposé par Craig et Bushnell, pour expliquer l'apparition de la douleur paradoxale, est basé sur la levée d'un effet inhibiteur qu'exerceraient les neurones (COOL) sur les neurones (HPC). Ainsi, l'application de stimuli chauds et froids adjacents avec une grille thermique entraînerait l'inhibition par le « chaud » des neurones (COOL), et, par un effet domino, une réduction de l'inhibition physiologique exercée par les neurones (COOL) sur les neurones (HPC). Ces derniers s'exprimeraient d'autant plus qu'ils sont sensibles aux stimulations froides véhiculées par les fibres C. Ceci expliquerait l'effet de balancier observé avec une stimulation mixte chez le chat : diminution de l'activité des neurones thermo-effecteurs (COOL) et augmentation de l'activité des neurones thermo-effecteurs et nociceptifs (HPC). Craig & Bushnell extrapolent ces données expérimentales à l'homme en s'appuyant sur la mise en évidence de neurones polymodaux sensibles à la stimulation de fibres C (Ochoa and Torebjork 1989), provoquant une sensation de brûlures douloureuses comparables à celles évoquées par la grille thermique chez les volontaires. De même, le déclenchement de sensations dysesthésiques à type de brûlure par l'inhibition des neurones thermosensibles au froid indolore lors des blocages des fibres A δ confirme indirectement l'existence de ce phénomène d'inhibition physiologique de neurones polymodaux sensibles à des stimuli froids indolores par des neurones A δ -thermosensibles (Fruhstorfer 1984; Wahren et al., 1989; Yarnitsky and Ochoa 1990). De plus, l'absence de modifications des seuils et des qualités des stimulations chaudes

(douloureuses ou non) par le blocage des fibres A δ renforcent l'hypothèse de l'impact plus important des stimulations froides dans le phénomène de douleur paradoxale (Fruhstorfer et al., 2003).

Ces premiers résultats expérimentaux ont été complétés par d'autres études qui ont validé l'existence de ces différentes populations de neurones dans le faisceau spino-thalamique ainsi que leurs caractéristiques électro-physiologiques (Craig and Andrew 2002; Craig et al., 2001). Chez le singe, des neurones polymodaux répondant à des fibres C activées par des stimulations thermiques douloureuses ont été isolés dans la couche superficielle (lamina I) du faisceau spino-thalamique et, non, dans les couches plus profondes (lamina V) où les neurones polymodaux (WDR) répondent uniquement à des stimulations mécaniques (Craig 2004).

Théorie de la convergence-interaction

Comparativement à la théorie de la *fusion*, la théorie de la *désinhibition* paraît plus robuste et offre une explication neurophysiologique séduisante du phénomène de la douleur paradoxale. Cependant, la théorie de la *désinhibition* ne permet pas d'intégrer dans un seul et même cadre, plusieurs caractéristiques des sensations paradoxales évoquées par une grille thermique. Celle-ci postule que l'inhibition des neurones thermosensibles au froid par les stimuli chauds, « libère » celle, physiologique, qu'exercent ceux-ci sur des neurones polymodaux répondant à des stimuli froids indolores ou thermiques et mécaniques nociceptifs, déclenchant, ainsi, une sensation douloureuse. Cependant, Fruhstorfer et al. (Fruhstorfer et al., 2003), considèrent que l'absence d'effet d'un blocage des fibres A δ sur la fréquence ou l'intensité des sensations de chaleur paradoxale (synthetic heat), exclue l'implication de neurones nociceptifs dans les phénomènes paradoxaux. Aussi, l'occurrence de sensation paradoxale *non douloureuse* (la chaleur paradoxale) lors de l'application de stimuli froids et chauds simultanés ne s'intègre pas dans ce modèle (Bouhassira et al., 2005; Green 2002).

L'étude princeps de Craig et Bushnell a été réalisée avec une grille thermique dont les températures étaient fixes (20 et 40°C). Des études ultérieures testant plusieurs combinaisons de températures avec des écarts plus ou moins importants par rapport à la température cutanée ont montré que le seuil de déclenchement et l'intensité de la douleur paradoxale étaient : 1) tributaires du différentiel thermique existant entre les 2 barres (Bouhassira et al., 2005); 2) indépendants des valeurs des températures chaudes

et froides (Bouhassira et al., 2005); 3) indépendants de la distance séparant les barres suggérant qu'une stimulation chaude et froide espacée de plus d'un métamère est capable de provoquer une douleur paradoxale (Defrin et al., 2008; Li et al., 2009). Sauf à admettre pour le point 2) que les neurones thermosensibles au chaud soient également aptes à inhiber les neurones polymodaux (hypothèse rejetée par l'équipe de Craig du fait de la faible densité de neurones C-Warm dans la couche périphérique du faisceau spino-thalamique (Andrew and Craig 2001)), la théorie de la *désinhibition* ne peut pas s'appliquer à ces observations cliniques.

En parallèle à ces études, Green et al. (Green and Pope 2003; Green et al., 2008; Green and Schoen 2007) ont exploré les sensations paradoxales, douloureuses ou non, obtenues avec de faibles différentiels de température. Sous certaines conditions de stimulation, l'application statique d'un stimulus modérément froid (25°C) est suffisante pour déclencher une sensation paradoxale de type « cuisante » (Green and Pope 2003). Cette sensation disparaît avec le toucher. Lors de conditions analogues de stimulation (stimuli froids modérés) (Green and Schoen 2007), l'application de menthol majore les sensations douloureuses paradoxales sans modifier les sensations de froid. Dans une autre étude, ils confirment l'existence de ces nocicepteurs avec un seuil de déclenchement bas en isolant des « spots » sur lesquels le même stimulus modérément froid déclenche soit une sensation thermique adaptée, soit une douleur paradoxale, soit les 2 (Green et al., 2008).

A partir de ces éléments, il a été proposé que les sensations paradoxales provoquées par la grille thermique soit le résultat de la convergence et de l'addition des activités d'afférences froides et chaudes adjacentes sur des neurones polymodaux répondant à la fois à des stimuli nociceptifs et indolores (Bouhassira et al., 2005). Green et al. (Green et al., 2008) suggèrent l'existence d'interactions entre les différentes sensations (thermiques, nociceptives et tactiles) qui provoqueraient l'apparition ou l'inhibition des phénomènes paradoxaux.

L'existence d'interactions potentielles entre les sensations thermiques et nociceptives est illustrée par les modalités d'action des potentiels transitoires des récepteurs (TRP). Ceux-ci transforment, à travers des canaux ioniques des stimuli thermiques ou nociceptifs en potentiel d'action de fibres C et A δ impliqués dans la nociception (Julius and Basbaum 2001) ou la thermorégulation (Julius and Basbaum 2001; Patapoutian et al., 2003). Cette multiplicité dans les modes d'action permet d'envisager des

« passerelles » entre les deux systèmes (Belmonte et al., 2009), voire des liens (McCoy et al., 2013). L'activation des récepteurs sensibles aux stimulations thermiques douloureuses ou non est différente pour chaque niveau d'intensité: froid douloureux, froid, chaud, chaud douloureux (Vay et al., 2012). Les TRPs permettent de renseigner l'organisme en permanence sur les changements thermiques environnementaux et participent aussi bien à la thermorégulation qu'à la nociception (Romanovsky 2007; Schepers and Ringkamp 2010). Ils transforment au niveau des récepteurs la quantité d'énergie portée par le stimulus en potentiel d'action. Il existe plus de 30 canaux ioniques, répartis en sous-familles mais seulement six thermo-TRP ont été identifiés : les TRP vanilloïde (TRPV) 1 et 2 qui sont activés par les stimuli chauds douloureux, les TRPV 3 et 4 par les stimuli chauds indolores, le TRP melastatin (TRPM) 8 est activé par les stimuli froids indolores, et le TRP ankyrin (TRPA) 1 est activé par les stimuli froids douloureux (Vay et al., 2012).

Pour Green et al. (Green et al., 2008), les sensations paradoxales seraient le résultat de la stimulation de nocicepteurs sensibles au froid indolore et qui pourraient être le siège de phénomènes d'interaction entre la thermoception, la nociception et le toucher. Pour Bouhassira et al. (Bouhassira et al., 2005), les neurones polymodaux impliqués dans les phénomènes paradoxaux constitueraient un « canal intensité » qui serait parallèle à un « canal tonalité », correspondant aux neurones thermosensibles qui véhiculeraient les informations relatives à la sensation thermique. Ainsi la discrimination sensorielle dépendrait de la balance des activités transitant par ces 2 canaux : celui uni-modal pour la sensation thermique employant une voie dédiée (*labeled line*) et un canal multimodal pour l'intensité. La traduction fonctionnelle est que les 2 sensations (thermiques et nociceptives) doivent être efficaces pour permettre de correctement évaluer une douleur liée à une stimulation thermique. En étudiant 77 patients atteints de lésions médullaires, Defrin et al. (Defrin et al., 2002) observent que l'abolition de la sensibilité thermique modifie les seuils nociceptifs et la qualité de la sensation. Ils en concluent que l'intégrité des voies véhiculant les influx thermiques indolores est essentielle pour la perception de la douleur thermique. De même, c'est l'intégration de données véhiculées à la fois par les voies nociceptives et thermiques qui détermine la qualité de la sensation douloureuse.

La validation de la théorie de la *convergence et de l'interaction* chez l'homme nécessite de vérifier deux éléments : 1) montrer l'unicité du « canal tonalité » pour les deux

sensations paradoxales, et, 2) mettre en évidence les neurones impliqués dans le déclenchement des sensations paradoxales et qui correspondraient aux neurones (HPC) isolés chez le chat par l'équipe de Craig. Plusieurs éléments, comme la mesure des temps de conduction (Susser et al., 1999) ont clairement établi l'implication de neurones C-polymodaux thermosensibles dans les phénomènes paradoxaux. Classiquement, la sensibilité thermique est véhiculée par les fibres C et A δ . Les fréquences de décharge des neurones C-thermosensibles au chaud non douloureux (Schepers and Ringkamp 2010) suit une courbe en cloche avec un seuil de déclenchement à 30°C, une activité qui est maximale vers 40–43°C et qui redevient minimale vers 50°C. Sur l'autre versant des températures, les neurones A δ -thermosensibles au froid indolore suivent également une courbe en cloche avec un maximum d'activité entre 20 et 30°C (Schepers and Ringkamp 2010) et le maintien d'une faible activité pour des températures situées en-dessous de 17°C ou au-dessus de 40°C. Ces données physiologiques ne permettent pas d'expliquer les phénomènes paradoxaux.

L'existence de neurones C-polymodaux thermosensibles chez l'homme a été mise en évidence par l'application de menthol lors d'un blocage des fibres A δ (Wasner et al., 2004). Le menthol, comme les stimulations froides indolores, est un activateur du TRPM8 (Schepers and Ringkamp 2010). L'application de menthol provoque une sensation de froid associée à une hyperalgésie au toucher et au froid (Wasner et al., 2004). Lorsqu'elle est associée à un blocage des fibres A δ obtenu avec un garrot, la sensation de froid se transforme en brûlure douloureuse alors que le seuil de détection du froid est aboli. Parallèlement, l'hyperalgésie au froid observée avec le blocage ischémique est majorée par l'application du menthol.

En utilisant une autre technique (microneurographie), Campero et al. (Campero et al., 2009; Campero et al., 2001) ont isolé des neurones C-polymodaux sensibles au froid indolore et au chaud nociceptif. Ces neurones, appelés C2 sont, à la différence des neurones C de type 1, sensibles aux stimulations thermiques chaudes et froides et sont activés par l'application de menthol (activateur du TRPM8) (Campero et al., 2009). Leur mode d'action est bimodale avec un seuil de déclenchement lorsque la température est abaissée vers 30°C et une activité maximale à 15°C. Lorsque la température est augmentée, le seuil de déclenchement est à \approx 42°C et la fréquence de décharge augmente parallèlement à la température de stimulation. Entre 30 et 40°C, les neurones sont

silencieux, sauf lorsque du menthol est appliqué sur la peau entraînant la disparition de cette zone de neutralité.

Ainsi l'activité des fibres C2 est maximale quand celles des fibres A δ et des fibres C véhiculant des informations thermiques indolores deviennent minimales. Pour Campero et al. (Campero et al., 2009), le ratio entre les fréquences de décharge des fibres A δ sur les fibres C2 conditionnent la sensation de froid. Plus la valeur du numérateur baisse, plus la sensation de froid est intense et se transforme en brûlure lorsque la valeur des fréquences de décharge A δ est proche de zéro et celle des fibres C2 croissante.

Les fibres C2 (Campero et al., 2009) et/ou les neurones C-polymodaux sensibles au menthol (Wasner et al., 2004) seraient la correspondance humaine des neurones (HPC) identifiés chez les chats par l'équipe de Craig et, ils pourraient représenter le neurone C-polymodal à l'origine des phénomènes paradoxaux (Ma 2010). Dans ce modèle, les fibres A δ -froid représentent les fibres myélinisées qui répondent aux températures froides indolores et qui sont inactivées par le froid nociceptif (<14°C). Les fibres C-thermosensibles peuvent être divisés en plusieurs sous-types. Les neurones C-polymodaux répondant aux stimuli nociceptifs mécaniques ainsi que chauds et froids douloureux (CMHC). Les neurones thermosensibles C2 dont les fréquences de décharge sont bi-phasiques : stimuli froids douloureux ou non (0–30°C), et températures chaudes à très chaudes (38–48°C). Les neurones C-warm qui répondent aux températures chaudes et qui sont inactivés par le froid douloureux et le chaud intense (*heat*). Les neurones CH répondent spécifiquement au chaud douloureux, et, les neurones CMH sensibles à la fois aux stimulations mécaniques douloureuses et au chaud douloureux. Chacun des sous-types de C-neurones pourraient interagir entre eux. Les sensations paradoxales pourraient être expliquées par le blocage des fibres A δ par les fibres C-warm. Ce blocage permettrait l'inversion du ratio des fréquences de décharge A δ /C2, démasquant ainsi les sensations de brûlure liées à l'excitation des fibres C2. Si les températures de la combinaison de la grille thermique sont proches de la température cutanée, la sensation de chaleur paradoxale serait principalement le résultat de l'inhibition des fibres A δ et de l'excitation des fibres C-warm. Ceci expliquerait que le fait de « préchauffer » la peau (Hamalainen et al., 1982) facilite l'apparition des sensations paradoxales. Au fur et à mesure de l'augmentation du différentiel thermique entre les barres de la grille thermique, les fréquences de décharge des fibres C2 augmentent

(diminution ratio Aδ/C2 et stimulation directe par la température « chaude ») et permettraient l'apparition de la douleur paradoxale.

Grille thermique : outil d'investigation des douleurs centrales ?

Pour Böring (Boring 1942), 4 critères permettent de distinguer deux sensations: la spécificité physiologique, la spécificité fonctionnelle, la qualité de la sensation, et la qualité de la perception. Pour Craig (Craig 2002; 2003a; b; c), les douleurs centrales décrites initialement dans les suites d'accidents vasculaires cérébraux incluant le thalamus (Dejerine and Roussy 1906), se distinguent de la douleur *normale* par au moins 2 critères: les spécificités physiologiques et fonctionnelles.

Douleurs centrales ou neuropathiques

Ce syndrome, décrit au début du XXème siècle par Dejerine et Roussy (Dejerine and Roussy 1906), associe un déficit sensoriel thermique à une douleur spontanée décrite comme une brûlure qui peut être aggravée par des stimuli normalement indolores (allodynie). Depuis la description faite par Dejerine et Roussy (Dejerine and Roussy 1906), la douleur centrale a été identifiée au décours de plusieurs lésions nerveuses centrales ou périphériques (Attal et al., 2008). Elles sont la conséquence de lésions impliquant des structures cérébrales, sus ou sous-tentorielles (Bowsher 1996; Greenspan et al., 2004; Leijon et al., 1989), ou le résultat de lésions médullaires impliquant le faisceau spino-thalamique consécutives à une syringomyélie (Ducreux et al., 2006; Hatem et al., 2010), à une sclérose en plaques (Hansen et al., 1996; Svendsen et al., 2005), ou à une lésion médullaire traumatique (Finnerup et al., 2003; Zeilig et al., 2012). Elles peuvent également être associées à des neuropathies périphériques (Bowsher and Haggett 2005; Heavner et al., 1997; Ochoa and Yarnitsky 1994; Wasner and Baron 2006; Yosipovitch et al., 1995).

Bien que les étiologies soient différentes, plusieurs caractéristiques sont communes à ces douleurs. Schématiquement, les caractéristiques sont une douleur localisée dans un territoire présentant un déficit sensoriel partiel ou total ; différents types de douleurs provoquées; utilisation de descripteurs spécifiques comme « brûlure douloureuse »; augmentation de l'intensité de la douleur avec la répétition des stimulations ; et, persistance de la douleur malgré l'arrêt de la stimulation (Jensen and Finnerup 2014). La présence de toutes les caractéristiques n'est pas nécessaire pour qualifier une

douleur de douleur *centrale* ou *neuropathique*. Le terme le plus souvent utilisé par les patients pour décrire la douleur centrale est « brûlure douloureuse ». Mais les mots « glaçant », « picotements », « élancements », « piqures », ou « élancements » font également partie du vocabulaire (Attal et al., 2008).

Le développement d'une douleur centrale après une lésion aigue (AVC, traumatisme médullaire ou d'un membre (algodystrophie)) ou chronique (syringomyélie, sclérose en plaques) n'est pas systématique et les facteurs favorisants ne sont pas encore parfaitement connus. Par exemple, les douleurs apparaissant au décours d'une sclérose en plaques sont centrales uniquement chez 60% des patients douloureux (Svendsen et al., 2005). Chez des patients atteints d'une lésion médullaire post-traumatique, l'apparition d'une douleur centrale n'est pas systématique. Quand elle survient, elle est précédée plus fréquemment de seuils de détection thermique plus élevés ainsi qu'à une fréquence plus importante de sensations anormales (allodynie et hyperpathie) (Zeilig et al., 2012). L'importance et la localisation des lésions sus-ou sous-tentorielles ne sont pas des facteurs déterminants pour l'apparition d'une douleur centrale après un AVC (Bowsher et al., 1998). De même, l'atteinte des voies somato-sensorielles chez les patients ayant une syringomyélie n'est pas une condition suffisante pour déclencher une douleur centrale (Ducieux et al., 2006).

Un des phénomènes associés à une douleur centrale est l'existence quasi-constante d'un déficit sensoriel partiel ou total dans les territoires où sont localisées les douleurs. Il peut être thermique et/ou tactile (Boivie et al., 1989; Bowsher 1996; Ducieux et al., 2006; Finnerup et al., 2003; Greenspan et al., 2004; Hansen et al., 1996; Hatem et al., 2010). A partir d'un collectif de 156 patients présentant des douleurs post AVC, Bowsher et al. (Bowsher 1996) observent que 61% d'entre eux présentent un déficit sensoriel thermique. Plus le déficit sensoriel thermique est important, plus l'intensité de la douleur est élevée après un AVC (Bowsher 1996) ou au décours d'une syngomyélie (Ducieux et al., 2006). Par contre, lorsque les lésions sont « fixées » après un traumatisme médullaire traumatique, les patients ayant une douleur centrale ont des déficits sensoriels identiques à ceux qui n'en ont pas (Finnerup et al., 2003).

Une exacerbation de la douleur spontanée par des stimulations normalement indolores (allodynie), est fréquemment associée à la douleur centrale. Ces allodynies peuvent être déclenchées par le froid (plus rarement, le chaud), la pression ou le mouvement (Attal et

al., 2008; Bouhassira et al., 2008). Le lien entre l'existence d'une allodynie au froid et l'importance du déficit thermosensoriel n'est pas univoque et varie en fonction de l'étiologie et du type d'allodynie. Pour Bowsher et al. (Bowsher 2005), une allodynie est retrouvée chez 71% des patients ayant une douleur centrale post-AVC. L'impact de l'allodynie sur l'intensité de la douleur centrale varie en fonction de la pathologie sous-jacente. Dans une étude observationnelle conduite chez 156 patients présentant des douleurs centrales post-AVC, aucun lien n'est retrouvé entre l'importance du déficit thermosensoriel et l'existence d'une allodynie (Bowsher 1996). De même, Greenspan et al. (Greenspan et al., 2004) ne trouvent pas de relations entre l'existence d'une allodynie au froid et un déficit thermo-sensoriel chez les patients présentant une douleur centrale post-AVC. Par contre, l'existence d'un déficit thermique au froid est plus fréquente chez les patients ayant une allodynie au froid par rapport à ceux qui n'en ont pas ou seulement une allodynie de type mécanique (Bowsher 2005). Pour les patients atteints de sclérose en plaques, la survenue d'une allodynie au froid est associée à l'existence d'une douleur centrale (vs. des douleurs musculo-squelettiques) et, n'est pas en lien avec l'importance des déficits sensoriels (Svendsen et al., 2005). Dans le cas de la syringomyélie, l'existence d'une allodynie n'est pas en lien avec les résultats des tests sensoriels quantitatifs mais plutôt avec le degré de destructions des structures nerveuses localisées dans le faisceau spino-thalamique ; celles-ci sont plus importantes chez les patients sans allodynie (Ducreux et al., 2006; Hatem et al., 2010).

Les douleurs neuropathiques peuvent également être observées lors d'atteintes nerveuses périphériques. Elles représentent même la majorité des causes motivant une consultation pour une douleur centrale (Attal et al., 2008). Comme pour les douleurs liées à une lésion cérébrale ou médullaire, les patients présentent une sensation de brûlure associée à un déficit thermo-sensoriel (Bostock et al., 2005; Bowsher and Haggett 2005; Morin et al., 2002; Ochoa and Yarnitsky 1994; Yosipovitch et al., 1995). A partir d'un collectif de 28 patients atteints de neuropathies périphériques d'étiologies variées, Ochoa et al. (Ochoa and Yarnitsky 1994) décrivent le Triple Cold Syndrome qui associe une hypoesthésie au froid, une hyperalgésie au froid, et une peau froide à une sensation spontanée de brûlure ou de douleurs.

Du fait de l'hétérogénéité des localisations et du type de lésions à l'origine des douleurs centrales, un mécanisme unique ne peut pas être proposé. Cependant, il existe

probablement un cadre commun à toutes ces douleurs centrales qui associent une sensation de brûlure, un déficit de la sensibilité thermique et des phénomènes d'allodynie déclenchée par le froid. Quelques années après la description par Dejerine du syndrome thalamique, Head et Holmes (Head and Holmes 1911) ont proposé que les douleurs centrales soient la conséquence d'un mécanisme de désinhibition centrale. Selon leur modèle, les douleurs « thalamiques » seraient liées à la réduction du contrôle inhibiteur normalement exercé au sein de cette structure par les systèmes sensoriels non nociceptifs phylogénétiquement plus récents, dits "épicritiques", sur les systèmes nociceptifs "protopathiques" plus anciens. L'apparition de cette douleur serait le résultat d'une désinhibition de neurones nociceptifs polymodaux situés dans des structures impliquées dans les processus douloureux comme, par exemple, le thalamus, le cortex cingulaire ou l'insula. L'interaction potentielle entre les voies de la sensibilité thermique et l'apparition de la douleur centrale est illustrée par le cas clinique rapporté par Pickering et al. (Pickering et al., 2009). La mise en place d'une électrode de stimulation dans la matière grise périaqueducale d'un patient présentant une douleur centrale, une allodynie au froid et une hypoesthésie thermique, a entraîné la régression de la douleur spontanée et une normalisation des sensations thermiques. La symptomatologie est réapparue avec la diminution de l'efficacité de l'électrostimulation.

Lors de lésions situées au niveau médullaire (syringomyélie, sclérose en plaques ou traumatismes), l'apparition des douleurs centrales à type de brûlure peut s'expliquer également par un phénomène de désinhibition. L'inhibition physiologique au froid exercée par les fibres A δ sur des neurones C-polymodaux serait abolie par un phénomène de déafférentation. Chez des patients atteints de lésions médullaires post-traumatiques (Defrin et al., 2002), les seuils douloureux sont déclenchés dans les zones présentant une abolition de la sensibilité thermique avec des stimuli plus intenses par rapport à ceux nécessaires en zones saines et, la sensation « thermique » de la douleur disparaît pour se transformer en picotements. Si une seule des 2 sensations (chaud ou froid) est maintenue, le seuil et la qualité de la douleur correspondant à la sensation thermique abolie sont altérés. De manière paradoxale, lorsque la sensibilité au froid est abolie et celle au chaud maintenue, un stimulus froid est perçu comme chaud. A l'inverse, un stimulus chaud est perçu comme froid si la sensibilité au froid est maintenue et celle au chaud, abolie. Dans la majorité des cas, la sensation est perçue comme une *brûlure douloureuse*. Ainsi, la douleur thermique *normale* nécessite

l'intégration d'informations qui soient véhiculées par des voies thermo-sensorielles intactes pour être *normalement* perçue (Defrin et al., 2002). Au niveau périphérique, le mécanisme serait comparable avec soit une déafférentation des fibres myelinisée A δ (Ochoa and Yarnitsky 1994) entraînant des signes déficitaires en relation avec le froid, soit des fibres C non-myélinisées, avec des signes déficitaires dans la gamme du chaud (Bostock et al., 2005).

Si le mécanisme à l'origine de la sensation de brûlure dans les douleurs centrales peut s'expliquer par un phénomène de désinhibition proportionnelle à l'importance du déficit thermo-sensoriel, celui-ci ne peut pas s'appliquer au phénomène d'allodynie. En effet, à la différence de la sensation de brûlure, la fréquence et l'intensité sont corrélées à la maintenance d'une sensibilité thermique. Les données recueillies chez les patients après un traumatisme médullaire ou présentant une syringomyélie plaident en faveur d'un mécanisme d'hyperexcitabilité neuronale (Ducieux et al., 2006; Hatem et al., 2010; Zeilig et al., 2012).

Sensations paradoxales et douleurs centrales

Pour Craig, plusieurs éléments indiquent que les sensations paradoxales provoquées par une grille thermique sont la traduction expérimentale des douleurs centrales (ou neuropathiques) (Craig 1998; Craig 2008). A l'évidence, la douleur paradoxale déclenchée par une grille thermique est physiologiquement différente de la douleur thermique *normale*. Les connaissances, obtenues à partir d'études psycho-physiques, électro-physiologiques et de neuro-imagerie, permettent d'affirmer qu'elle est une sensation douloureuse qui répond à des critères précis : 1) notions de seuil, d'intensité et de modulation de ces seuils et/ou intensité par des agents pharmacologiques, 2) mise en évidence de neurones C-polymodaux répondant à des stimulations thermiques indolores, 3) activation par la combinaison de 2 températures indolores de structures nerveuses sus- et sous-tentorielles impliquées dans les processus douloureux. Ainsi, la grille thermique révèle, d'une part, la possibilité de reproduire expérimentalement une sensation douloureuse avec un stimulus non nociceptif qui, donc, ne peut pas mettre en danger l'intégrité de l'organisme, et, d'autre part, « l'interaction fondamentale entre les sensations de douleur et de température » (Craig 2008).

La mise en parallèle des caractéristiques de la douleur centrale avec celles recueillies lors d'études psycho-physiques avec une grille thermique, souligne plusieurs

similitudes ; les sensations les plus fréquemment rapportées sont des brûlures douloureuses, des élancements et des picotements. De plus, la douleur est provoquée par des températures indolores (allodynie). Enfin, la prévalence des sensations paradoxales (chaleur paradoxale) chez des patients ayant une neuropathie périphérique (Yosipovitch et al., 1995) ou centrale (Hansen et al., 1996) est plus importante par rapport à celle observée dans une population saine.

Par rapport à la douleur physiologique, un argument supplémentaire pour établir un lien entre la douleur paradoxale provoquée par une grille thermique et la douleur centrale est l'effet de la kétamine (Kern et al., 2008a). La discordance d'effet de cet antagoniste des récepteurs NMDA sur la douleur paradoxale (inhibition) et la douleur thermique physiologique (sans effet) est à rapprocher de l'efficacité clinique de ce médicament sur les douleurs centrales (Attal et al., 2009; Niesters et al., 2014). Enfin, la théorie de la *désinhibition* (ou, plus récemment de la *convergence – interaction*) élaborée pour expliquer le phénomène de la douleur paradoxale peut probablement s'appliquer, au moins en partie, au phénomène de la douleur centrale. En effet, comme la douleur centrale, la douleur provoquée par la grille thermique agit en démasquant un processus douloureux latent et physiologiquement silencieux.

A ce jour, peu d'études (Hansen et al., 1996; Heavner et al., 1997; Morin et al., 2002; Sumracki et al., 2014; Yosipovitch et al., 1995) ont évalué les sensations paradoxales provoquées par une grille thermique, ou par l'application de stimuli froids chez des patients souffrant de douleurs centrales.

En comparant les données obtenus avec une grille thermique chez des patients présentant des douleurs chroniques de celles obtenues chez des volontaires sains, Sumracki et al. (Sumracki et al., 2014) observent que les patients perçoivent la chaleur paradoxale de manière moins intense avec une majorité d'entre eux qui ne ressent pas de douleur paradoxale (à la différence des volontaires). Par contre, comme attendu, ils ne trouvent aucune différence sur les seuils de douleur physiologique entre les patients et les volontaires. Morin et al. (Morin et al., 2002) ont mesuré les seuils thermiques (détection et nociception) ainsi que la réponse à une grille thermique chez une patiente présentant une douleur centrale dans le cadre d'une sclérose en plaques avec une atteinte du faisceau spinothalamique au niveau cervical. Par rapport aux résultats obtenus dans une population saine, ils observent une allodynie au froid et une hypoalgésie au chaud. A l'inverse de la population saine, la patiente juge qu'une

stimulation avec seulement la barre froide est plus douloureuse que le contact avec une combinaison « chaud-froid ». Les auteurs en concluent que l'atteinte de la voie dédiée à la sensation thermique a empêché l'inhibition physiologique du froid sur la brûlure douloureuse. Heavner et al. (Heavner et al., 1997) rapportent également les résultats de l'exploration chez une patiente de 31 ans présentant une algodystrophie de type 1 avec une sensation de brûlure intense et une allodynie au froid. Ils observent une réponse « adaptée » du côté sain et une réponse « hyperalgésique » à la grille thermique du côté affecté avec une perception douloureuse de la température froide. Après la réalisation d'un blocage du ganglion stellaire, les signes cliniques s'amendent, le contact avec la grille thermique peut être plus prolongée et la température froide n'est plus douloureuse. Ces résultats sont trop parcellaires et incluent de trop petits échantillons pour permettre de conclure 1) de la similitude entre les phénomènes paradoxaux provoqués par une grille thermique et la douleur centrale et, 2) sur l'apport potentiel de la grille thermique dans le dépistage ou le diagnostic d'une douleur centrale. Par contre, comme le suggère Craig (Craig 2008), la grille thermique pourrait être un outil utile pour tester l'efficacité de traitements actuels ou futurs des douleurs centrales.

Dimension intéroceptive de la douleur (Hypothèse de Craig)

Craig (Craig 1998; Craig 2002; 2003a; b; c) oppose les fonctions intéroceptives de la thermorégulation et de la nociception (somatique, homéostasie) avec la fonction extéroceptive du toucher (sensoriel, haptique). Il considère que la douleur, comme la perception thermique, nous renseigne sur le danger potentiel d'un objet ou d'un contact (exteroception) et qu'elle participe également au maintien de notre équilibre interne. Pour Craig, les douleurs centrales représenteraient cette dimension intéroceptive car elles se distinguent également de la douleur *normale* par une spécificité fonctionnelle (Craig 1998). Pour lui, la douleur centrale renseigne l'organisme d'un « danger » ou d'un « déséquilibre » au même titre que la faim, la soif ou la sensation de froid. Le maintien du milieu intérieur à son état d'équilibre (homéostasie) nécessite l'intégration permanente d'informations permettant l'ajustement (neuro-endocrine, système nerveux autonome, et comportements) des différents paramètres.

A l'issue de ces travaux mettant en évidence l'interaction entre perception thermique et douleur au niveau de la couche superficielle du faisceau spino-thalamique et des centres supra-spinaux impliqués dans les processus émotionnels de la douleur, Craig (Craig

2003a; b; c) a proposé que la température et la douleur soient considérées comme une seule modalité fournissant, à la fois, les afférences nécessaires au maintien de l'équilibre homéostatique et à la perception consciente de l'état du corps (*interoception*). Dans ce contexte, la douleur ne peut plus être considérée comme une dimension uniquement extéroceptive (comme le toucher).

Craig s'appuie sur le fait que les terminaisons des fibres de petits diamètres (A δ et C) qui innervent tous les tissus se projettent dans la couche I de la corne dorsale de la moelle. Elles renseignent en permanence sur les conditions physiologiques concernant les statuts thermiques, mécaniques, chimiques, hormonaux et métaboliques des tissus musculo-cutanés, des articulations et des viscères. Leur développement est intimement lié à celui des neurones situés dans la 1^{ère} couche de la corne dorsale, et, directement issus des interneurons du système nerveux autonome. Tous ensemble, ils forment une voie cohérente pour véhiculer les informations participant à l'homéostasie. Un autre argument en appui à la théorie de Craig et de la dimension interoceptive de la douleur, est la projection des afférences somesthésiques sur des structures dans le tronc cérébral et en sus et sous-tentorielles, directement impliquées dans l'homéostasie.

Une des propriétés associées au concept de l'homéostasie est que la mise en jeu d'une des dimensions interfère avec les autres, entraînant une modification de leurs caractéristiques. Ainsi, par exemple, l'hypoglycémie (faim) ou la déshydratation (soif) modifient les seuils d'apparition des réponses autonomes thermorégulatrices (Mekjavic and Eiken 2006). Aussi, une méthode pour objectiver la dimension interoceptive de la douleur est d'évaluer si la provocation du déséquilibre d'une dimension homéostatique, par exemple la thermorégulation, est capable de modifier les caractéristiques d'une douleur expérimentale.

La thermorégulation est une dimension homéostatique participant à l'équilibre du milieu intérieur en maintenant constant le contenu en chaleur de l'organisme et, cela, quelles que soient les conditions environnementales. La température corporelle est le résultat continu des pertes et des productions en chaleur de l'organisme. Tout écart se traduit par la mise en jeu de mécanismes autonomes (vasoconstriction cutanée, frisson, sueurs), neuro-endocrines et comportementaux visant à corriger le déséquilibre. Ces mécanismes sont strictement régulés et correspondent aux caractéristiques de la dimension. Plusieurs études ont été conduites visant à évaluer l'impact d'un challenge

thermique sur les seuils ou l'intensité de douleurs normales, soit directement (en fonction des variations de température) (Croze et al., 1977; Strigo et al., 2000), soit indirectement (en fonction du degré d'activation du système nerveux autonome) (Baron et al., 2002; Baron et al., 1999; Drummond 2001; Fechir et al., 2009; Wasner et al., 2000) chez des volontaires ou des patients. Dans toutes les études, sauf deux, conduites chez les volontaires, le challenge thermique n'a pas modifié les seuils de douleur au chaud ou au froid (Baron et al., 2002; Baron et al., 1999; Croze et al., 1977; Fechir et al., 2009; Wasner et al., 2000). Dans une étude (Strigo et al., 2000) montrant une modification de la perception thermique en fonction de variations de la température ambiante (15, 25 et 35°C), les auteurs constatent une intensité plus importante du froid quand la température ambiante est à 15°C par rapport aux autres températures. De même la dimension hédonique est modifiée par le froid. Dans cette étude, les tests douloureux (mécaniques et thermiques) étaient réalisés sur l'avant-bras à chaque temps et pour chaque stimulation. La température cutanée de celui-ci variait également en fonction de la température ambiante, introduisant un biais important puisque la perception thermique est dépendante de la température cutanée (Mower 1976). Dans une autre étude, Drummond (Drummond 2001) ont évalué l'effet de l'activation du système nerveux autonome par un challenge thermique sur l'hyperalgésie provoquée par une injection de capsaïcine associée à l'administration locale d'un alpha-bloquant. Quelque soit le sens du challenge thermique, l'auteur observe un abaissement du seuil nociceptif au chaud (hyperalgésie) uniquement du côté testé. Une étude a été conduite chez des patients présentant un « Complex Regional Pain Syndrome » (algodystrophie) de type I (Baron et al., 2002). Les auteurs ont exploré l'effet du déclenchement de réponses autonomes par un réchauffement et un refroidissement sur la douleur spontanée et les tests douloureux. Dans le sous-groupe des patients présentant une algodystrophie dépendante de l'activité sympathique locale, ils observent une augmentation de la douleur spontanée et de la zone d'hyperalgésie à la pression ou à la pique, sans modification des seuils thermiques douloureux, lorsqu'une vasoconstriction est provoquée (refroidissement).

Au total, le nombre d'études évaluant de manière directe ou indirecte l'impact d'un « challenge thermique » sur la douleur est faible et les résultats trop contradictoires et sujets à discussion du fait de biais méthodologiques pour permettre de conclure si l'interaction avérée entre la douleur et la perception thermique peut s'étendre à la

thermorégulation et plus généralement à l'homéostasie. De plus, les tests utilisés (douleurs thermiques, ou à la pression) ne sont pas, d'après nous, les plus appropriés pour apprécier l'existence potentielle d'une dimension intéroceptive à la douleur. En effet, ces tests reproduisent des stimulations nociceptives qui relèvent de l'extéroception. Du fait de ces caractéristiques, la grille thermique représente probablement un moyen plus adéquat de mettre en évidence, si elle existe, la part intéroceptive de la douleur. Aussi, à ce jour, bien qu'attractive, l'hypothèse de Craig sur la dimension intéroceptive de la douleur ne repose pas sur suffisamment d'éléments de preuves pour être validée.

Etude des relations entre les sensations paradoxales douloureuses et indolores provoquées par une grille thermique

Objectifs de l'étude

L'existence d'un *continuum* entre sensations thermiques indolores et douloureuses permettrait d'expliquer, au moins en partie, les résultats apparemment contradictoires obtenus dans différentes études évaluant les phénomènes paradoxaux provoqués par une grille thermique. Si l'existence d'un *continuum* est vérifiée, ce résultat apportera un nouvel éclairage sur les interactions entre thermoception et douleur et sur les mécanismes prévalant à l'apparition d'une chaleur *ou* d'une douleur paradoxale.

Notre objectif a été d'étudier de manière plus précise les relations entre les sensations paradoxales douloureuses et non douloureuses provoquées par une grille thermique. Nous avons systématiquement évalué chez des volontaires sains, la qualité et l'intensité des sensations évoquées en testant de nombreuses combinaisons de stimuli chauds et froids. Ces derniers appartenaient tous à des plages de températures comprises entre les seuils de douleur au chaud et au froid.

Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée chez des volontaires sains après obtention de l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP IdF VIII, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France). Tous les participants ont été informés, et ont donné leur consentement écrit. Tous les participants étaient droitiers et aucun n'avaient déjà participé à une étude psycho-physique.

Déroulement de l'étude

Equipement

Comme dans les études précédentes (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b) toutes les stimulations thermiques étaient obtenues à partir d'une thermode conçue et fabriquée par la société Seicer (Mouy, France) (Photo 1). La thermode consiste en 6 barres recouvertes de cuivre, mesurant chacune 1,2 x 16 cm, et, séparées de 2 mm afin de permettre une isolation thermique. La température de chaque barre est contrôlée par des éléments (3 par barre) thermoélectriques de type Peltier. Les

températures de chaque barre est ajustée indépendamment au sein d'une gamme thermique allant de 5°C à 50°C, permettant la multiplication des combinaisons thermiques (par ex, celles de la grille thermique. Des thermistors positionnés dans chaque barre procurent un rétrocontrôle continu de la température de surface située entre la thermode et la peau avec une résolution de $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$.

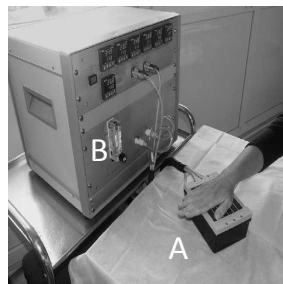


Photo 1: Grille thermique utilisée pendant les 2 études. (A) La main du volontaire est posée sur la grille composée de 6 barres. Chaque barre est connectée à un élément Peltier indépendant située dans le générateur (B).

Toutes les mesures ont été réalisées à une température ambiante constante (21°C). Comme lors des études précédentes (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b), pour chaque combinaison de températures chaudes et froides, les volontaires étaient invités à placer pendant 30 secondes la paume de la main droite sur la grille thermique de manière perpendiculaire au grand axe des barres. Chaque mesure était séparée par une période de 3 minutes.

Séance de screening

Avant inclusion définitive, les volontaires participaient à une séance de screening afin de s'assurer qu'une stimulation avec une grille thermique pouvait évoquer une douleur paradoxale. A partir de notre expérience (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b), les répondeurs étaient définis comme ceux chez qui une douleur paradoxale pouvait être provoquée avec une combinaison dont la température de la barre froide était au moins 4°C au-dessus du seuil nociceptif au froid (SNF) et celle de la barre chaude au moins 4°C en-dessous du seuil nociceptif au chaud (SNC). Pour cela, au début de chaque séance, la température neutre (c.-à-d., ni froide, ni chaude) était déterminée (cf. ci-dessous). Puis, les SNC et SNF étaient mesurés en fonction d'un algorithme par paliers.

Lors de la procédure, la température d'une barre sur 2 était maintenue à la température neutre. La température des autres barres était augmentée ou diminuée de manière randomisée par paliers de 3°C à 0.5°C. Après chaque stimulation, les sujets étaient interrogés pour savoir s'ils avaient perçus cette stimulation comme douloureuse ou non. Après une réponse négative, la température était modifiée de 3°C. Lorsque la 1^{ère} stimulation douloureuse était rapportée, les stimulations suivantes étaient augmentées ou diminuées par paliers de 0,5°C jusqu'à ce qu'une première stimulation indolore soit rapportée. Lorsque les SNC et SNF étaient définis, 2 stimuli consistant en une combinaison de barres avec une température de 4°C au-dessus du SNF et de 4°C en-dessous du SNC étaient testés afin de vérifier la présence et la stabilité de la douleur paradoxale.

Déroulement de la séance

Les répondants étaient invités à participer à une séance expérimentale. Au début de chaque séance, la température neutre (c.-à-d., ni froide, ni chaude) (TN) était mesurée avec un thermomètre à infrarouge (Thermopoint, Agema, Suède) au niveau de la paume et, vérifiée en appliquant la main sur la grille avec toutes les barres à la température neutre. La température de la paume était systématiquement vérifiée avant chaque stimulation. Si la température cutanée variait de plus de $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ par rapport à la TN mesurée avant la 1^{ère} stimulation, la paume de la main était doucement refroidie en positionnant la main sur une poche à perfusion à température ambiante ou réchauffée en utilisant un pad chauffant électrique (Hot-Dog Warming, Augustine Medical, Eden Prairie, MN) réglé sur 42°C.

Le paradigme de stimulation était composé d'une série de combinaisons de températures chaudes et froides, adaptées à chaque sujet et permettant de tester un grand nombre de différentiels thermiques entre les barres de la grille thermique. Plusieurs séries de combinaisons de températures étaient appliquées à chaque sujet. Chaque série consistait à garder fixe la température de la barre chaude et à tester différentes combinaisons en abaissant la température de la barre froide. Les températures des barres chaudes étaient: $\text{TN}+2^{\circ}\text{C}$, $\text{TN}+4^{\circ}\text{C}$, $\text{TN}+6^{\circ}\text{C}$ etc., jusqu'à SNC - 4°C. Chaque température de la barre chaude était combinée avec une série de températures froides : $\text{TN}-2^{\circ}\text{C}$, $\text{TN}-4^{\circ}\text{C}$, $\text{TN}-6^{\circ}\text{C}$ etc., jusqu'à SNF +4°C.

Par exemple, si un volontaire a un SNF égal à 16°C, un SNC égal à 44°C, et une TN égale à 32°C, les 4 séries suivantes de combinaisons de températures chaudes et froides (soit un total de 24 stimulations) étaient appliquées:

1^{ère} série: [34°C et 30°C], [34°C et 28°C], [34°C et 26°C], [34°C et 24°C], [34°C et 22°C], [34°C-20°C].

2^{nde} série: [36°C et 30°C], [36°C et 28°C], [36°C et 26°C], [36°C et 24°C], [36°C et 22°C], [36°C-20°C].

3^{ème} série: [38°C et 30°C], [38°C et 28°C], [38°C et 26°C], [38°C et 24°C], [38°C et 22°C], [38°C et 20°C].

4^{ème} série: [40°C et 30°C], [40°C et 28°C], [40°C et 26°C], [40°C et 24°C], [40°C et 22°C], [40°C et 20°C].

Mesures

Après chaque stimulus, les sujets étaient invités à évaluer l'intensité de la douleur et du déplaisir, et celle des sensations chaudes et froides ressentie à la fin des 30 secondes de stimulation, à l'aide de 4 échelles visuelles analogiques (EVA) différentes. Ces EVA étaient graduées de 0-100 mm et se présentaient comme suit au volontaire: pas de douleur - pire douleur possible, pas désagréable - très désagréable, pas chaud - très chaud, pas froid - très froid.

Pour l'analyse des résultats, les premières mesures de chaque série ont été prises comme valeurs de référence. Les sensations provoquées par les autres combinaisons de la série ont ensuite été classées en trois catégories:

- Sensation normale (SN): SN correspond à une sensation non douloureuse qui a été décrite comme étant moins chaude (donc, non paradoxale) que celle ressentie lors de la première combinaison de la série, en accord avec la diminution de la température des barres froides de la grille.
- La douleur paradoxale (DP): La DP correspond à toute sensation douloureuse rapportée par les sujets. Elle est considérée comme paradoxale, car aucune des températures chaudes et froides utilisées dans les diverses séries n'est au-dessus ou en-dessous des SNC et SNF. Pour chaque sujet, la différence minimale entre la température de la barre froide (TBF) et celle de la barre chaude (TBC) évoquant une DP a été définie comme le seuil de douleur paradoxale.
- Augmentation paradoxale de la sensation de chaleur (CP): la CP est définie comme une augmentation de la sensation de chaleur par rapport à celle ressentie lors de la première combinaison de la série. Ces sensations sont considérées comme paradoxale car le volontaire rapportait une augmentation de la sensation de chaleur par rapport à la stimulation précédente alors que la température de la

barre chaude n'était pas modifiée et celle de la barre froide était abaissée. Pour chaque sujet, la différence minimale entre la température de la barre froide (TBF) et celle de la barre chaude (TBC) évoquant une CP a été définie comme le seuil de chaleur paradoxale.

Analyses statistiques

Les températures des barres froides (TBF) et des barres chaudes (TBC) étaient enregistrées pour chaque combinaison. Comme lors des études précédentes (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b), la différence entre la TBF et la TBC, appelée «différentiel », est le critère utilisé pour les comparaisons statistiques.

Les résultats sont exprimés en moyennes \pm DS. Une ANOVA, complétée par un test de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons statistiques. Le test de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer les corrélations entre les différentes paires de variables. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Trente-deux volontaires ont participé à la séance de screening, et 21 (11 hommes), âgés de 36 ± 10 ans, ont été définitivement inclus dans l'étude. Les SNC et les SNF étaient respectivement $45,0^{\circ}\text{C} \pm 2,6^{\circ}\text{C}$ et $10,6^{\circ}\text{C} \pm 4,1^{\circ}\text{C}$. Ils n'étaient pas significativement différents entre les hommes ($44,6^{\circ}\text{C} \pm 2,6^{\circ}\text{C}$ et $10,4^{\circ}\text{C} \pm 4,4^{\circ}\text{C}$) et les femmes ($45,5^{\circ}\text{C} \pm 2,6^{\circ}\text{C}$ et $10,9^{\circ}\text{C} \pm 3,9^{\circ}\text{C}$).

Caractéristiques des réponses évoquées par la grille thermique

Au total, 116 séries de mesures avec la grille thermique, correspondant à 785 combinaisons différentes de températures chaudes et froides ont été testées. Le nombre moyen de séries de mesures par sujet a été de $5,4 \pm 1,33$, soit un total de $37,5 \pm 18,7$ combinaisons de températures par volontaire.

Parmi toutes les combinaisons, 239 (30,5%) provoquèrent une CP, 176 (22,5%) une DP, et 370 (47,0%) une SN. Au cours de la séance, tous les volontaires ont rapporté les 2 sensations paradoxales, CP et DP, mais pas obligatoirement lors de toutes les séries. Cependant les 2 phénomènes paradoxaux ont été rapportés lors de la majorité des séries ($n = 66$) et, dans toutes ces séries, ils sont systématiquement apparus dans le même

ordre: d'abord CP, puis DP. De plus, si la DP était évoquée lors d'une série, elle l'était également lors des suivantes.

Relations entre les sensations paradoxales et l'écart thermique entre les barres chaudes et froides de la grille

Les températures des barres chaudes et froides de la grille évoquant une CP étaient significativement inférieures à celles déclenchant une DP. Les températures évoquant une CP ou une DP étaient significativement plus élevées que celles n'entraînant pas de sensation paradoxale (SN) (tableau 1). De même, le seuil de CP ($12,4^{\circ}\text{C} \pm 3,7^{\circ}\text{C}$), définie pour chaque sujet par le différentiel thermique minimal entre les barres chaudes et froides évoquant une sensation de CP, était significativement plus petit que le seuil de DP: $18,4^{\circ}\text{C} \pm 3,1^{\circ}\text{C}$.

	SN n = 370	CP n = 239	DP n = 176
Température de la barre froide ($^{\circ}\text{C}$)	$20,8 \pm 3,2$	$18,5 \pm 3,5^{***}$	$16,6 \pm 4,2^{***, @}$
Température de la barre chaude ($^{\circ}\text{C}$)	$34,6 \pm 2,7$	$36,2 \pm 3,5^{***}$	$38,3 \pm 3,2^{***@}$
Différentiel chaud-froid ($^{\circ}\text{C}$)	$14,9 \pm 4,2$	$18,5 \pm 4,0^{***}$	$21,5 \pm 5,5^{***, @}$

Tableau 2: Températures des Barres chaudes et froides évoquant une Sensation Normale (NS), une Chaleur paradoxale (PW) ou une Douleur paradoxale (PP). * $p < 0,001$ vs. NS ; † $p < 0,001$ vs. PW

La relation entre le différentiel chaud-froid de la grille et la survenue de sensations paradoxales est illustrée sur la Figure 1. Pour de petits différentiels (de 4°C à 10°C), la plupart des stimuli ont entraîné des sensations normales, et dans seulement environ 20% des cas des sensations paradoxales ont été évoquées. La fréquence des sensations paradoxales augmente parallèlement au différentiel thermique entre les barres chaudes et froides, de telle sorte que la plupart des sensations évoquées au-delà d'une valeur de 19°C sont paradoxales. La Figure 1 illustre les relations entre les fréquences des CP et DP et le différentiel de température de la grille. Pour des différentiels entre 4°C et 25°C , la majorité des sensations paradoxales sont des CP, alors que, lorsque le différentiel s'accroît ($\geq 26^{\circ}\text{C}$), le ratio s'inverse ($\%DP > \%CP$), et la DP devient majoritaire.

L'intensité de la chaleur paradoxale est directement corrélée au différentiel chaud-froid, jusqu'à l'apparition de la DP ($r = 0,62$; $P < 0,001$) (Figure 2A). Une relation similaire ($r = 0,49$; $P < 0,001$) est aussi observée entre la sensation de désagrément de la CP et le différentiel chaud-froid (Figure 2B). A l'opposé, l'intensité de la sensation de froid n'est pas corrélée au différentiel chaud-froid ($r = 0,01$; NS), suggérant une inhibition de la sensation de froid par la CP. En ligne avec ce résultat, alors que nous retrouvons une forte corrélation entre la baisse des températures des barres froides et l'augmentation de la sensation de froid ($r = 0,64$; $P < 0,001$) lorsque la stimulation entraîne une sensation normale, elle n'est pas retrouvée si une sensation paradoxale à type de CP ($r = 0,23$; NS) ou de DP ($r = 0,06$; NS) est déclenchée.

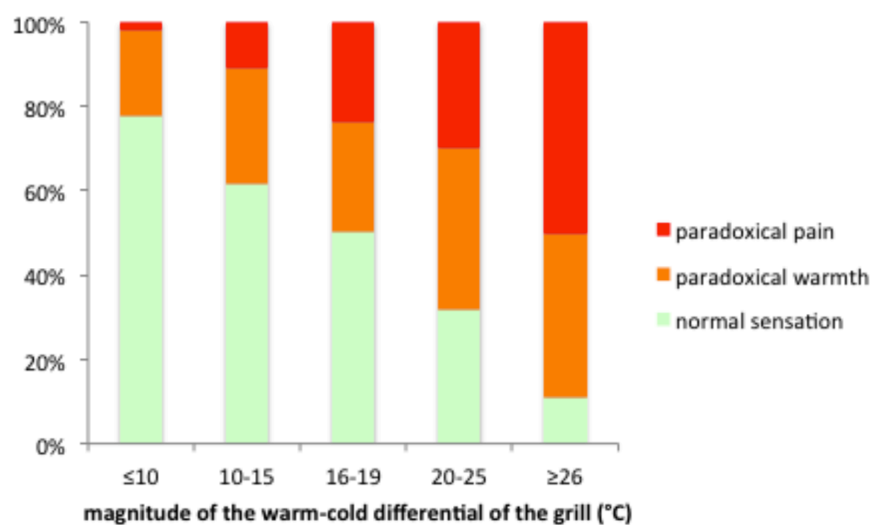


Figure 3 : Proportions des sensations normales (NS) et des sensations paradoxales (PW et PP) en fonction du différentiel entre les températures des barres chaudes et des barres froides (°C) de la grille thermique.

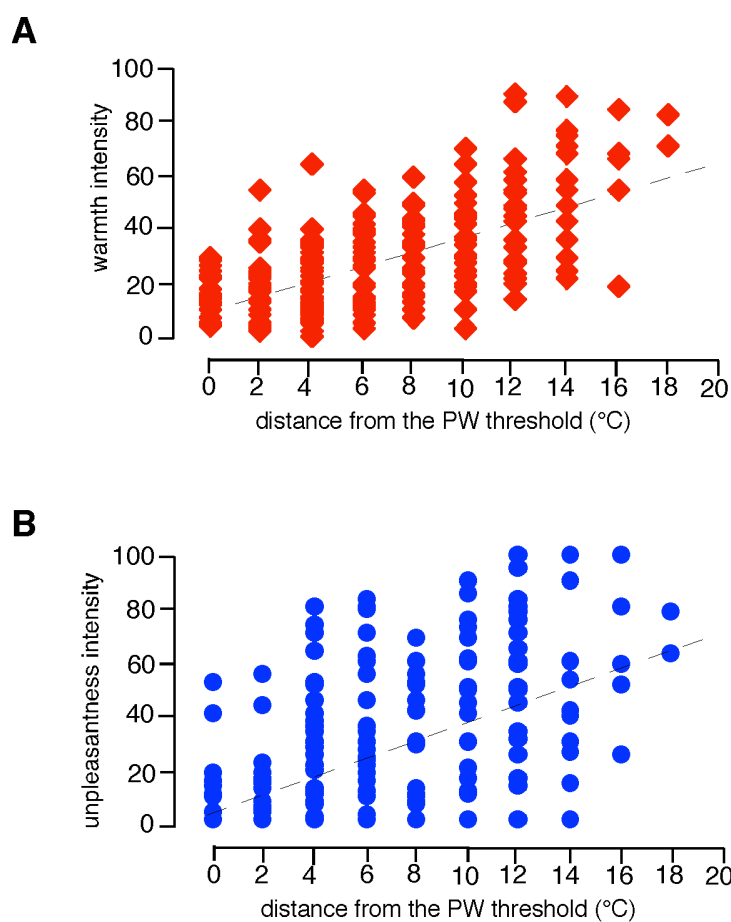


Figure 2 : Relations entre l'intensité du chaud (A) et le désagrément (B) et l'écart à la valeur seuil de la Chaleur paradoxale (PW), définie comme le plus petit écart thermique entre les barres chaudes et froides ayant provoqué une sensation de Chaleur paradoxale (PW).

Discussion

En avant-propos, et pour des raisons de clarté, nous avons décidé d'utiliser les termes « chaleur paradoxale » (CP) et « douleur paradoxale » (DP) pour présenter et discuter nos résultats, plutôt que « chaleur intense » (Heat) ou « chaleur intense paradoxale » (Paradoxical Heat) utilisés par d'autres, parce que, bien qu'ils soient probablement en connection, les liens entre ces phénomènes n'ont pas été formellement démontrés (cf. ci-dessous).

Nos résultats indiquent qu'il existe très probablement un continuum entre les 2 sensations paradoxales habituellement évoquées par le contact de la peau avec une grille thermique : chaleur non douloureuse et brûlure douloureuse. Ce lien direct entre ces 2 phénomènes sous-entend qu'il peut y avoir des mécanismes physiopathologiques en commun et confirme, plus généralement, l'existence de fortes interactions entre 2 systèmes : la douleur et la sensation thermique.

Les observations convergentes faites dans notre étude confirment les liens entre CP et DP provoquées par une grille thermique. Les 2 phénomènes sont habituellement rapportés dans la plupart des séries observationnelles incluant un grand nombre de combinaisons de températures chaudes et froides. Dans tous les cas où les 2 sensations sont rapportées, elles apparaissent toujours dans le même ordre : d'abord CP, puis DP. La notion que les 2 phénomènes apparaissent toujours dans le même ordre est renforcée par l'absence de survenue de DP sans CP préalable et la répétition de DP lorsque l'intensité des stimulations est augmentée et qu'une DP a été déclenchée. Dans le même sens, nos observations confirment que la différence thermique entre les barres chaudes et froides, et, provoquant une CP, est significativement plus faible que celle qui produit une DP. Nous avons aussi montré que l'intensité et le désagrément associés à la CP augmentent régulièrement jusqu'au seuil de douleur paradoxale et, sont directement en rapport avec la différence entre les températures chaudes et froides de la grille.

Cette notion de progressivité dans la sensation procurée par la grille thermique est en accord avec nos résultats précédents (Bouhassira et al., 2005), et confirme que CP et DP ne sont pas des phénomènes descriptibles en « tout-ou-rien ».

En fait, nos résultats, suggérant un lien entre DP et CP, servent à réconcilier des points de vue contradictoires concernant ces phénomènes. La plupart des discussions et débats autour des sensations provoquées par la grille thermique, portent sur la spécificité et la dimension douloureuse de la sensation associée à l'application simultanée de stimuli chauds et froids. Plusieurs études psychophysiques ont cherché à déterminer si la sensation décrite sous le vocable « heat » est une sensation ou un mélange distinguable de sensations chaudes et froides (Alrutz 1898 ; Alston 1920 ; Burnett and Dallenbach 1928a ; 1928b; Cutolo 1928; Ferrall and Dallenbach 1930 ; Jenkins 1938a; b). Alrutz (Alrutz 1898) concluait que le « heat » était une sensation qualitativement différente de la « chaleur » ou de la « brûlure » qui pouvait être expérimentée sans douleur, “bien que très souvent la douleur y soit associée ». Récemment, d'autres auteurs (Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002; Green and Pope 2003) ont aussi décrit le « heat » comme une sensation synthétique et, généralement indolore.

Nos résultats sont en accord avec ces observations puisque la majorité des sensations paradoxales évoquées par l'application de petits différentiels thermiques entre les barres de la grille thermique n'étaient pas douloureuses. Parallèlement, ils confirment également les résultats de nombreuses études (Bouhassira et al., 2005 ; Craig and Bushnell 1994; Defrin et al., 2008; Leung et al., 2005), décrivant des sensations douloureuses, principalement à type de brûlures, déclenchées par la grille thermique. Basé sur une analyse *post-hoc*, notre équipe suggérait que la qualification douloureuse ou non de sensations évoquées par la grille thermique dépendait de l'importance du différentiel de température entre les barres chaudes et froides (Bouhassira et al., 2005). Aussi, les conclusions de certaines études (Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002) décrivant la sensation comme une chaleur synthétique peuvent simplement être dues à l'application de faibles différentiels de température entre les barres. La possibilité qu'une sensation de douleur puisse être rapportée si d'autres différentiels thermiques sont utilisés ne peut donc pas être exclu. Nos résultats confirment l'existence de corrélations directes et parallèles entre le différentiel thermique existant entre les barres de la grille thermique et l'évaluation par le volontaire de 2 qualités (intensité et désagrément) associées aux sensations paradoxales. Cette proximité entre les 2 dimensions psychophysiques suggère que des mécanismes neurophysiologiques

communs, anatomiques ou au moins fonctionnelles, sont impliqués dans ces 2 phénomènes.

Les mécanismes sous-jacents aux sensations évoquées par la grille thermique sont discutés depuis plus d'un siècle. Alrutz suggérait que la chaleur intense (heat) était le résultat de l'activation simultanée de spots chauds et de l'activation paradoxale de spots froids par les stimuli chauds (Alrutz 1898). Fruhstorfer et al. (Fruhstorfer et al., 2003) concluait que la « chaleur synthétique » est convoyée en périphérie par des fibres C non-myélinisées puisqu'elle ne disparaît pas lorsqu'un bloc nerveux, obtenu par ischémie, est utilisé. Ces auteurs proposent que la sensation « heat » est le résultat de la synthèse de signaux provenant de récepteurs chauds et froids, non-myélinisés, et ayant des seuils de déclenchement bas. En suivant cette hypothèse, des fibres C (différentes des nocicepteurs polymodaux) répondant à des stimulations froides et indolores serait impliqués dans ce phénomène. En accord avec cette hypothèse, une nouvelle population de fibres C, les fibres C2, répondant à la fois au froid et au chaud a récemment était identifiée et caractérisée avec une technique de microneurographie chez des volontaires (Campero et al., 2009). Une exploration plus approfondie des réponses de ces fibres à des combinaisons chaudes et froides avec une grille thermique permettrait de clarifier leur rôle. Cependant, CP et DP ne sont probablement pas uniquement la conséquence de l'activation d'une seule population de fibres afférentes sensibles. En plus des fibres C2, d'autres populations de fibres périphériques (A-delta, C au chaud, et peut-être, des nocicepteurs C polymodaux) sont activées simultanément, en fonction de la combinaison de température appliquée avec la grille thermique. La sensation résultante dépend dans ces conditions de l'intégration des différents signaux dans le système nerveux central.

Les mécanismes centraux impliqués dans le déclenchement des sensations paradoxales provoquées par la grille thermique restent peu connus. En bref, 2 théories qui ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives ont été proposées. Pour Craig et Bushnell (Craig and Bushnell 1994), la brûlure douloureuse paradoxale provoquée par la grille thermique est la conséquence d'une diminution de l'inhibition exercée physiologiquement par les afférences froides sur les voies nociceptives (probablement au niveau cortico-thalamique). Cette hypothèse est basée sur des enregistrements électrophysiologiques de neurones situés sur la corne dorsale de chats. Dans ces

conditions expérimentales, les barres froides activent 2 populations de neurones situés dans la couche 1 : les COLD et les HPC polymodaux. Les COLD sont activés par des stimuli froids indolores. Les HPC polymodaux sont activés par des stimuli chauds, mécaniques (pincement) et froids non-douloureux. L'addition de stimuli chauds diminue l'activité des neurones COLD, sans modifier celle des neurones HPC. Cela modifie le « poids » relatif de l'activation des neurones COLD et HPC, produisant un mode de stimulation comparable à celui observé durant stimulation chaude et douloureuse, potentiellement responsable de la sensation de brûlure associée à la grille thermique. Le fait que nous observions une diminution de la sensation de froid pendant les stimuli à l'origine d'une DP, peut être le résultat d'une diminution de l'activité des neurones COLD.

A l'opposé, le fait que nos résultats suggèrent l'existence d'un mécanisme commun aux sensations paradoxales, qu'elles soient douloureuses ou non, contredit l'hypothèse de désinhibition thermique de Craig et Bushnell (Craig and Bushnell 1994) qui s'applique au phénomène de DP et, non à celui de la CP provoquée par une grille thermique. Cependant, nous ne pouvons pas formellement exclure que les 2 phénomènes (CP et DP) soient en fait déterminés par des mécanismes neurophysiologiques différents bien qu'ils puissent interagir. Dans ce cas, la séquence systématique d'apparition (CP puis DP), observée dans nos conditions d'études, refléterait la coexistence d'un mécanisme de désinhibition aboutissant à une DP et de celui d'une inhibition, responsable du phénomène de CP. Pour être confirmée, cette hypothèse doit être validée par des études expérimentales.

La seconde théorie proposée par d'autres auteurs (Bouhassira et al., 2005 ; Green 2002) pour expliquer le phénomène de la DP considère que les sensations paradoxales provoquées par une grille thermique sont le résultat de la convergence et de l'addition d'afférences adjacentes chaudes et froides, sur des neurones polymodaux qui répondent à des stimuli nociceptifs ou non. En appui à cette hypothèse, des neurones ayant une très grande gamme de réponses à des stimuli thermiques (wide dynamic range ou WDR neurons) ont été localisés dans la moelle et le thalamus de rats, de chats, et de primates (cf. (Apkarian and Shi 1994 ; Burton 1935 ; Bushnell et al., 1993 ; Kenshalo et al., 1982; Khasabov et al., 2001 ; McHaffie et al., 1994 ; Poulos and Benjamin 1968; Price et al., 1978 ; Yamasoto and F.R.K. 1980)). Les résultats de notre étude, suggérant que les

différences entre les 2 phénomènes paradoxaux sont plus quantitatives que qualitatives appuient cette hypothèse. L'apparente dépendance aux nombres d'afférences froides et chaudes activées dans la transition de CP en DP peut refléter les différences d'activité des neurones multimodaux. Clairement, nos résultats apportent un appui indirect et partiel à la théorie de la sommation et doivent être validés par des études expérimentales. De plus, des résultats récents obtenus lors d'une étude psychophysique (Harper and Hollins 2014) ou en neuro-imagerie fonctionnelle (Leung et al., 2014; Leung et al., 2005; Lindstedt et al., 2011a) indiquent que ces théories sont très certainement trop simplificatrices et que les mécanismes impliqués dans la survenue des sensations paradoxales provoquées par la grille thermique sont probablement plus complexes et concernent des structures nerveuses non encore clairement identifiées.

De manière générale, nos résultats confirment les liens très forts entre les 2 systèmes, la nociception et la perception thermique (Green 2004 ; Ma 2010) ainsi que de l'intérêt de la grille thermique pour étudier ces relations. Il est généralement admis que les sensations thermiques et douloureuses sont médiées par des voies périphériques et centrales, spécialisées et différentes (*labeled lines*). Cependant nos résultats suggèrent fortement des mécanismes d'interactions croisées et d'intégration entre les 2 systèmes. Plusieurs auteurs ont suggéré que la thermoception et la nociception pourraient être appréhendées comme faisant partie d'un même et plus large système fonctionnel dont les altérations pourraient être impliquées dans la douleur pathologique (Craig 1998; Craig 2002; 2003b; 2008). La mise en parallèle des sensations paradoxales produites par la grille et, celles évoquées dans différentes situations cliniques, en particulier chez les patients ayant des lésions neurologiques centrales ou périphériques (Hansen et al., 1996; Susser et al., 1999; Yosipovitch et al., 1995) est probablement une piste de recherche à explorer. L'étude de potentielles similarités entre ces douleurs paradoxales expérimentales ou cliniques pourrait permettre de déterminer la validité de la grille thermique comme modèle expérimental pour l'étude de la douleur pathologique.

**Mise en évidence d'une dimension
homéostasique (intéroceptive) à la douleur
par l'étude de l'interaction entre la
thermorégulation et la douleur**

Objectifs de l'étude

Nous avons cherché à mettre en évidence une possible dimension *intéroceptive* à la douleur. Dans ce but, nous avons étudié chez des volontaires sains, les effets d'un « challenge thermique » sur deux tests de douleur : la douleur paradoxale provoquée par une grille thermique (DP) et la douleur thermique *normale*.

Nous avons choisi la grille thermique comme outil d'évaluation de cette potentielle propriété de la douleur car c'est l'une des principales observations expérimentales chez l'homme d'interactions entre douleur et thermoception.

Le challenge thermique était obtenu par le réchauffement ou le refroidissement de l'ensemble du corps et était évalué par la mesure de la température corporelle moyenne (TCM), reflet du contenu en chaleur de l'organisme.

Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée chez des volontaires sains, exclusivement de sexe masculin et droitiers, après obtention de l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP IdF VIII, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France). Les personnes de sexe féminin n'ont pas été retenues pour cette étude afin d'éviter des inférences sur la thermorégulation liées aux cycles hormonaux entre 2 séances et, aussi, afin d'éviter la nécessité de mettre en place une sonde vésicale compte-tenu de l'importance du volume perfusé pendant les séances (cf. ci-dessous). Les participants étaient considérés comme éligible s'ils n'avaient pas d'antécédents d'atteintes du système nerveux périphérique ou central ou de dysfonctions thyroïdiennes et ne prenaient pas de traitements au moment de l'essai ou durant le mois précédent. Tous les participants ont été informés, et ont donné leur consentement écrit.

Déroulement de l'étude

Séance de screening

Avant inclusion définitive, les volontaires participaient à une séance de screening afin de s'assurer qu'une stimulation avec une grille thermique pouvait évoquer une douleur paradoxale. A partir de notre expérience (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a;

Kern et al., 2008b), les répondeurs étaient définis comme ceux chez qui une douleur paradoxale pouvait être provoquée avec une combinaison dont la température de la barre froide était au moins 4°C au-dessus du seuil nociceptif au froid (SNF) et celle de la barre chaude au moins 4°C en-dessous du seuil nociceptif au chaud (SNC). Pour cela, au début de chaque séance, la température neutre (c.-à-d., ni froide, ni chaude) était déterminée (cf. ci-dessous). Puis, les SNC et SNF étaient mesurés en fonction d'un algorithme par paliers.

Seuls les volontaires exprimant une sensation de douleur d'au moins 10 mm sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm avec cette combinaison de grille thermique ont été invités à participer aux deux séances expérimentales, espacées d'une semaine, au cours desquelles ont été explorées les douleurs nociceptives et paradoxales induites par la grille thermique. Pendant une séance, les volontaires étaient activement réchauffés, et, pendant l'autre, ils étaient activement refroidis. L'ordre des séances a été randomisé pour chaque sujet.

Procédure expérimentale

Toutes les séances débutaient à la même heure (9H00) et duraient entre 3,5 et 4 heures. Durant les séances, les volontaires restaient allongés, vêtus de manière minimale, et, entourés d'une combinaison dans laquelle pouvait circuler de l'eau chaude ou froide (Figure 1). La température de la pièce était maintenue à $20^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Les paramètres suivants étaient systématiquement mesurés ou calculés avant, pendant et après les challenges thermiques : la douleur physiologique, la douleur paradoxale, les températures cutanées, centrales et la température corporelle moyenne et les constantes cardiovasculaires.

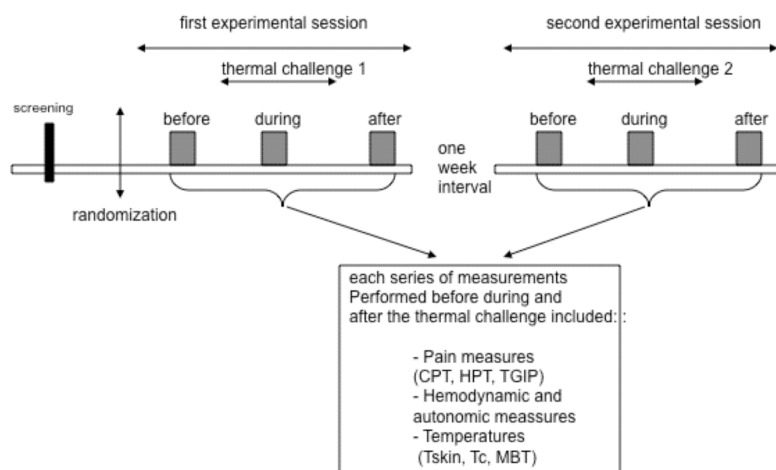


Figure 1: Plan expérimental. Tous les volontaires étaient évalués avant l'inclusion dans l'étude. Seuls ceux décrits comme « répondeurs » à la douleur paradoxale induite par une grille thermique étaient définitivement sélectionnés. Les répondeurs étaient invités à participer à 2 séances, espacées d'une semaine, pendant lesquelles les douleurs physiologiques et paradoxales étaient explorées ainsi que les variables autonomiques et hémodynamiques. Les effets du réchauffement actif étaient testés pendant une séance et les effets d'un refroidissement actif pendant une autre. L'ordre des séances était randomisé pour chaque sujet. Abréviations: TGIP: douleur paradoxale provoquée par une grille thermique; HPT: seuil nociceptif au chaud; CPT: seuil nociceptif au froid; Tskin: température cutanée moyenne; Tc: température centrale; MBT: température corporelle moyenne.

Challenge thermique

Au début de chaque séance et avant le recueil des mesures initiales, un cathéter d'un diamètre de 4.5 Fr et d'une longueur de 18 cm (Leader Cath, Vygon) était inséré à travers une veine du bras gauche. Le challenge thermique (réchauffement ou refroidissement) débutait immédiatement après la réalisation des premières mesures. Le refroidissement et réchauffement étaient provoqués par voie interne (perfusion de solutés chauds ou froids) et par voie externe à travers la circulation d'eau chaude ou froide à travers la combinaison. Cette méthode de provocation de challenges thermiques permet d'obtenir des réponses thermorégulatrices importantes (Frank et al., 1999), en évitant de perfuser des quantités trop importantes de liquides pour obtenir une variation comparable de la Température Corporelle Moyenne (TCM).

Le volume maximum perfusé à travers le cathéter était de 20 ml/kg d'une solution de Ringer-lactate, refroidi à 4°C dans un réfrigérateur ou réchauffé à 39°C à l'aide d'un réchauffeur de fluides (Ranger, 3M, Eden Prairie). Ces températures de perfusion sont celles habituellement utilisées pour explorer la thermorégulation lors d'études physiologiques ou pharmacologiques tout en permettant d'éviter un volume de perfusion excessif (Alfonsi et al., 2009; Frank et al., 1999; Washington et al., 1992). Afin d'éviter la survenue d'une douleur et un inconfort le long du trajet de la perfusion des solutés froids, une couverture chauffante électrique avec une température fixée à 42°C (HotDog Warming, Augustine Medical, Eden Prairie, MN) était enroulée autour du bras perfusé. Parallèlement à la perfusion des solutés chauds ou froids, de l'eau circulait à

travers une combinaison (CureWrap®, MTRE, Israël) qui était reliée à une unité de contrôle (CritiCool®, MTRE, Israël), dans laquelle l'eau était refroidie (18°C) ou réchauffée (40°C) pendant les séances dans le but de compléter le réchauffement ou le refroidissement interne (Photo 1).

L'objectif du challenge thermique était de provoquer un changement de la TCM de l'ordre de $+1\pm0,15$ °C pendant la séance réchauffement, et, de $-1\pm0,15$ °C pendant la séance de refroidissement. Cependant la procédure était stoppée avant que l'objectif thermique ne soit atteint si le volontaire présentait des frissons ou des sueurs profuses.

Mesures des températures

La température corporelle moyenne (TCM) était calculée à l'aide de la formule de Burton: $TCM (^{\circ}C) = \alpha T_c + (1-\alpha) T_{cut}$, où T_c , correspond à la température centrale, T_{cut} à la température cutanée moyenne, et un coefficient $\alpha = 0,64$ (Burton 1935). Ce coefficient a été initialement défini en mesurant simultanément les changements du contenu en chaleur de l'organisme, de la température centrale et de la température cutanée moyenne. Cette équation a été validée en calculant la TCM à partir de la T_c et de la mesure pondérée des températures des tissus périphériques (muscles) (Lenhardt and Sessler 2006).

La température centrale (T_c) et la température cutanée moyenne (T_{cut}) ont été mesurées avec des thermocouples (Ellab, Inc., Copenhagen, Denmark). Elles étaient électroniquement enregistrées toutes les 10 secondes jusqu'à la fin de la séance. La T_c était mesurée au niveau de la membrane tympanique. La sonde thermique était introduite dans le canal auriculaire jusqu'à ce que le volontaire sente le contact de la sonde avec le tympan. Le bon positionnement a-traumatique de la sonde était confirmé par la provocation d'une sensation de frottement lorsqu'une douce rotation était appliquée à la sonde. Elle était ensuite solidement fixée et le conduit auditif externe était occlus avec une compresse et un pansement occlusif.

Comme la température cutanée est différente d'un site à l'autre, la T_{cut} a été calculée à partir des valeurs recueillies sur 10 sites différents (front, bras, avant-bras, main, dos, thorax, abdomen, cuisse, jambe et pied). En utilisant les coefficients de pondération

utilisés pour calculer la surface atteinte en cas de brûlures (Lund and Browder 1944), la T_{cut} était calculée avec la formule suivante:

$$T_{cut} (^{\circ}C) = 0,06 * T_{Front} + 0,09 * T_{Bras} + 0,06 * T_{Avant-bras} + 0,045 * T_{Main} + 0,19 * T_{Dos} + 0,095 * T_{Thorax} + 0,095 * T_{Abdomen} + 0,19 * T_{Cuisse} + 0,115 * T_{Jambe} + 0,06 * T_{Pied}$$

Réponses comportementales, hémodynamiques et autonomiques

L'inconfort thermique était évalué à la fin de chaque série de mesures avec une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm avec, 0 mm correspondant à « absence d'inconfort » et 100 mm à « la plus intense sensation d'inconfort thermique imaginable ». La fréquence cardiaque et la pression artérielle non-invasive (Argus LCM, Schiller, Marne-la-Vallée, France) étaient mesurées au début de chaque série de mesures. La vasoconstriction thermorégulatrice était évaluée par la mesure du gradient thermique existant entre l'avant-bras et le 3^{ème} doigt homolatéral (Rubinstein and Sessler 1990). Cette mesure a montré qu'elle était un reflet fiable et robuste du flux sanguin au niveau des extrémités distales (Kurz et al., 1995). La survenue de sueurs profuses était évaluée en observant une partie découverte du corps (le front du volontaire). Les frissons étaient évalués en surveillant la survenue de mouvements incontrôlés des joues ou des extrémités.



Photo 1 : Installation du volontaire. Il est enveloppé dans une couverture à travers laquelle circule l'eau et qui est connectée à un générateur de chaleur ou de froid. La température tympanique et les températures cutanées (11 sites) sont recueillies en continu à l'aide de thermocouples.

Mesures de la douleur

Equipement

Comme lors des études précédentes (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b) toutes les stimulations thermiques étaient obtenues à partir d'une thermode conçue et fabriquée par la société Seicer (Mouy, France). Celle-ci consiste en 6 barres recouvertes de cuivre, mesurant chacune 1,2 x 16 cm, et, séparées entre elles d'une distance de 2 mm afin de permettre une isolation thermique. La température de chaque barre est contrôlée par des éléments thermoélectriques (3 par barre) de type Peltier. Les températures de chaque barre est ajustée indépendamment au sein d'une gamme thermique allant de 5°C à 50°C, permettant la multiplication des combinaisons thermiques (par ex, celles de la grille thermique). Des thermistors positionnés dans chaque barre procurent un rétrocontrôle continu de la température de surface située entre la thermode et la peau avec une résolution de $\pm 0,3^\circ\text{C}$.

Stimulations

Toutes les stimulations thermiques ont été appliquées sur la paume de la main droite. Au début de chaque séance, la température neutre (c.-à-d., ni froide, ni chaude) (TN) était mesurée avec un thermomètre à infrarouge (Thermopoint, Agema, Suède) au niveau de la paume de la main et, vérifiée en appliquant la main sur la grille avec toutes les barres à la température neutre. La température de la paume était systématiquement vérifiée avant chaque stimulation. Si la température cutanée variait de plus de $\pm 0,2^\circ\text{C}$ par rapport à la TN mesurée avant la 1^{ère} stimulation, la paume de la main était doucement refroidie en positionnant la main sur une poche à perfusion à température ambiante ou réchauffée en utilisant un pad chauffant électrique (Hot-Dog Warming, Augustine Medical, Eden Prairie, MN) réglé sur 42°C.

Les températures des barres chaudes et froides de la grille thermique étaient fixées avant chaque application. Puis, les volontaires étaient invités à placer la paume de la main sur la grille thermique de manière perpendiculaire au grand axe des barres.

Chaque stimulus était appliqué pendant 30 secondes, avec un intervalle de 2 minutes entre chaque stimulation. Lors de chaque séance, nous avons déterminé les valeurs des paramètres suivants, avant ($T_{\text{contrôle}}$), au pic du challenge thermique (T_{pic}), et après le retour aux valeurs initiales de TCM (T_{retour}).

i) Les seuils nociceptifs au froid (SNF) et au chaud (SNC) étaient déterminés avec un algorithme par paliers. Lors de la procédure, la température d'une barre sur 2 était maintenue à la température neutre. La température des autres barres était augmentée ou diminuée de manière randomisée par paliers de 0,5°C à 2°C. Après chaque stimulation, les sujets étaient interrogés pour savoir s'ils avaient perçus cette stimulation comme douloureuse ou non. Après une réponse négative, la température était modifiée de 2°C. Lorsque la 1^{ère} stimulation douloureuse était rapportée, les stimulations suivantes étaient augmentées ou diminuées par paliers de 0,5°C jusqu'à ce qu'une première stimulation indolore soit rapportée.

ii) Le seuil de douleur paradoxale (DP) a été défini comme la plus petite différence thermique entre les barres chaudes et froides ayant produit une sensation douloureuse. Des séries de combinaisons de stimuli chauds (débutant 4°C sous le SNC – puis en augmentant l'écart au seuil par paliers de 0,5°-1°C) et de stimuli froids (débutant 4°C au-dessus du SNF – puis en augmentant l'écart au seuil par paliers de 0,5°-1°C) étaient appliquées. Après chaque stimulus, les sujets étaient interrogés afin de déterminer si la sensation était douloureuse ou non. Il leur était également demandé de décrire la douleur (brûlure douloureuse, froid douloureux, picotements, crampes, autres) et d'évaluer, à la fois, l'intensité et le déplaisir liés à la DP à l'aide de 2 échelles visuelles analogiques (EVA), cotées de 0 à 100 mm, et allant de « absence de douleur » à la « pire douleur imaginable » et, de « non déplaisant » à « extrêmement déplaisant ».

iii) L'intensité des sensations chaudes et froides non-douloureuses correspondant aux composantes de la grille au seuil de DP. Une barre sur 2 était à température neutre alors que la température de l'autre moitié des barres était fixée à la température chaude ou froide de la combinaison de la grille thermique correspondant au seuil de la DP. Après chaque stimulus, les sujets étaient interrogés afin de déterminer l'intensité des sensations chaudes et froides à l'aide

d'une échelle visuelle analogique (EVA), cotée de 0 à 100 mm, allant de « pas chaud » à la « très chaud » et, de « pas froid » à « très froid ».

iv) L'intensité de la douleur physiologique évoquée par une stimulation au-dessus du SNC et une stimulation au-dessous du SNF. Lors de ce test, une barre sur 2 est laissée à la température neutre alors que la température des autres barres est fixée soit 2°C au-dessus du SNC, soit 2°C au-dessous du SNF. Après chaque stimulation, le volontaire était interrogé sur l'intensité de la douleur sur une EVA cotée de 0 à 100 mm, allant de « absence de douleur » à la « pire douleur imaginable ».

Analyses Statistiques

Le calcul de la taille de l'échantillon a été effectué à partir d'études précédentes, évaluant une potentielle relation entre la douleur et des manipulations thermiques chez des volontaires, (Baron et al., 2002; Croze et al., 1977; Fecir et al., 2009; Strigo et al., 2000; Wasner et al., 2000). Nous avons estimé qu'un nombre total de 15 volontaires devait être inclus dans notre étude. A partir de notre expérience antérieure (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b) montrant que seulement les 2/3 des volontaires n'ayant jamais participé à une étude utilisant une grille thermique sont répondeurs, nous avons estimé qu'un nombre total de 21 à 25 volontaires devaient être évalués avant l'inclusion définitive.

Des tests *t* de Student appariés ont été utilisés pour analyser les changements entre avant et après le challenge thermique, de SNC, de SNF, de seuil de DP, de TCM, de l'inconfort thermique, des paramètres cardiovasculaires, des intensités de douleur et de déplaisir pendant et entre chaque séance. Le test de corrélation de Pearson a été utilisé pour évaluer les corrélations entre les variations des TCM et celles des seuils de DP. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Vingt et un volontaires sains ont été évalués avant l'inclusion définitive. Six volontaires ont été considérés comme non-répondeurs et n'ont pas été inclus dans l'étude, car aucune douleur n'était évoquée lorsqu'une combinaison associant une température de la barre chaude 4°C en-dessous du SNC et celle de la barre froide 4°C au-dessus du SNF. Quinze hommes (29 ± 6 ans, Indice de Masse Corporelle = 23 ± 2 kg/m²) ont participé aux 2 séances.

Effets des challenges thermiques sur la température corporelle moyenne (TCM) et les paramètres autonomiques.

Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 1. Les températures corporelles moyennes (TCM) au début de chaque séance étaient similaires. La TCM a baissé de $0,81 \pm 0,39^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$) pendant la séance avec refroidissement. La variation de la TCM pendant toute la période de mesure a été de $\pm 0,12^\circ\text{C}$, en ajustant la température de l'eau circulant dans la combinaison. La TCM est revenue à sa valeur initiale 40 ± 18 minutes après la fin de la période de refroidissement. La diminution de la TCM a été associée aux augmentations significatives de la sensation corporelle de froid et d'inconfort thermique ($p < 0,001$). Cinq volontaires ont présenté des frissons modérés et transitoires au « pic » de refroidissement pendant la session « refroidissement » qui ont rapidement disparus (moins de 30 secondes) quant ils se sont spontanément réchauffés de quelques centièmes de degrés Celsius.

Tous les volontaires ont présenté une vasoconstriction pendant le refroidissement (gradient cutané $< 0^\circ\text{C}$). La fréquence cardiaque est abaissée sans atteindre le seuil de significativité ($p = 0,06$). La pression artérielle moyenne n'est pas modifiée pendant la séance « refroidissement ».

La TCM a augmenté de $1,12 \pm 0,25^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$) pendant la séance avec réchauffement. La variation de la TCM pendant toute la période de mesure a été de $\pm 0,08^\circ\text{C}$, grâce à l'ajustement de la température de l'eau circulant dans la combinaison. La TCM est revenue à sa valeur initiale 36 ± 15 minutes après la fin de la période de réchauffement. L'augmentation de la TCM a été associée aux augmentations significatives de la sensation corporelle de chaud et d'inconfort thermique ($p < 0,001$) (Tableau 1). Tous les volontaires ont présenté une vasodilatation pendant le réchauffement (gradient cutané

>0°C). La fréquence cardiaque est significativement augmentée ($p < 0,001$). La pression artérielle moyenne n'est pas modifiée pendant la séance « réchauffement ».

Tableau 1: Comparaisons des températures corporelles, de l'inconfort thermique, des températures cutanées de la paume et des fréquences cardiaques mesurés avant, pendant et plusieurs minutes après le challenge thermique (refroidissement ou réchauffement).

		Before	During	After
Mean body temperature (°C)	cooling	35.7±0.4	34.9±0.6***	35.8±0.3
	warming	35.5±0.3	36.6±0.3***	35.6±0.3
Palm skin temperature (°C)	cooling	33.4±1.5	33.2±1.5	33.3±1.7
	warming	33.9± 1.4	34.1±0.9	34.2±0.9
Thermal discomfort (VAS score)	cooling	10±3	59±22***	11±11
	warming	9±2	44±20***	13±7
Heart rate (bpm)	cooling	64±4	58±6	63±9
	warming	65±4	73±5***	59±5

Effets des challenges thermiques sur la douleur physiologique (nociception)

Ni le seuil nociceptif au chaud (SNC), ni le seuil nociceptif au froid (SNF) n'ont été significativement modifiés par le réchauffement ou le refroidissement (tableau 2). L'intensité et le déplaisir liés à la douleur provoquée par des stimulations au-delà du seuil au chaud (SNC + 2°C) ou au froid (SNF – 2°C) n'étaient pas significativement modifiées par les challenges thermiques (tableau 2).

Effets des challenges thermiques sur la douleur paradoxale (DP) induite par la grille thermique

A $T_{\text{contrôle}}$ des séances « refroidissement » et « réchauffement », les valeurs des seuils de DP mesurées étaient comparables (tableau 2). Les températures moyennes des barres chaudes et froides composant les combinaisons déclenchant une DP étaient également similaires (tableau 2). La sensation associée à la DP était dans la majorité des cas décrite comme une « brûlure » (respectivement 80% et 86% des sujets durant les séances « refroidissement » et « réchauffement »).

Tableau 2: Comparaisons des intensités (moyennes \pm DS) des seuils des douleurs paradoxales induites par une grille thermique, de la douleur au chaud, de la douleur au froid, des températures chaudes et froides correspondant aux combinaisons thermiques des seuils des douleurs paradoxales mesurés avant, pendant et après le challenge thermique (refroidissement ou réchauffement).

		Before	During	After
TGIP threshold (°C)	cooling	22.5 \pm 6.4	21.8 \pm 6.7	22.1 \pm 6.8
	warming	21.0 \pm 5.8	22.2 \pm 6.9*	21.1 \pm 7.0
Cold bars temperature at TGIP threshold (°C)	cooling	17.7 \pm 4.4	18.5 \pm 4.5	17.9 \pm 4.8
	warming	18.8 \pm 4.0	17.7 \pm 4.8*	18.9 \pm 5.0
Warm bars temperature at TGIP threshold (°C)	cooling	40.3 \pm 2.9	40.3 \pm 2.9	39.8 \pm 3.7
	warming	39.8 \pm 2.7	39.9 \pm 3.1	40.2 \pm 3.0
Heat pain threshold (°C)	cooling	45.5 \pm 2.0	45.1 \pm 1.8	44.7 \pm 2.1
	warming	45.4 \pm 1.7	45.1 \pm 2.3	45.1 \pm 2.1
Cold pain threshold (°C)	cooling	12.9 \pm 3.5	13.7 \pm 4.2	13.2 \pm 4.3
	warming	13.3 \pm 3.9	12.8 \pm 4.9	13.0 \pm 5.1
Pain intensity at HPT + 2°C (VAS score in mm)	cooling	66 \pm 24	67 \pm 15	67 \pm 24
	warming	63 \pm 18	64 \pm 25	63 \pm 26
unpleasantness at HPT + 2°C (VAS score in mm)	cooling	72 \pm 18	69 \pm 18	72 \pm 19
	warming	70 \pm 16	67 \pm 22	65 \pm 23
Pain intensity at CPT - 2°C (VAS score in mm)	cooling	51 \pm 16	54 \pm 20	51 \pm 17
	warming	47 \pm 15	46 \pm 22	52 \pm 22
unpleasantness at CPT- 2°C (VAS score in mm)	cooling	66 \pm 16	61 \pm 18	64 \pm 19
	warming	53 \pm 18	57 \pm 22	60 \pm 23

Le réchauffement et le refroidissement ont provoqués des effets opposés et statistiquement différents sur les seuils d'apparition des DP (figure 2A). Le seuil de DP était significativement augmenté de $1,2 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$ ($p = 0,02$) par rapport aux valeurs mesurées à $T_{\text{contrôle}}$ et T_{retour} pendant la séance « réchauffement ». A l'opposé, le seuil de DP était diminué de $0,7 \pm 2,7^{\circ}\text{C}$ pendant la séance « refroidissement », mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,15$).

Une corrélation ($r = 0,54$, $p = 0,002$) a été trouvée entre les changements de la TCM et ceux du seuil de la DP, confirmant que les effets opposés du froid et du chaud sont directement reliés à l'amplitude des changements de la TCM (figure 2B).

La qualité de la douleur paradoxale pendant le réchauffement et le refroidissement était comparable à celle rapportée à $T_{\text{contrôle}}$, avec, dans plus de 80% des cas, des sujets décrivant une sensation de brûlure douloureuse. Les températures des barres chaudes et froides composant la combinaison à l'origine de la DP pendant chaque séance sont résumées dans le tableau 2.

Effets des challenges thermiques sur les sensations thermiques indolores correspondantes à chaque composante de la grille thermique

Les stimulations faites avec les températures chaudes ou froides des combinaisons ayant provoquées une DP n'étaient pas douloureuses à $T_{\text{contrôle}}$ ou pendant les challenges thermiques. Les valeurs ont été utilisées pour analyser les effets du réchauffement et du refroidissement sur les sensations non-douloureuses. Les intensités de chaud ou de froid et les sensations de déplaisir étaient comparables avant et après l'application des challenges thermiques (figure 3).

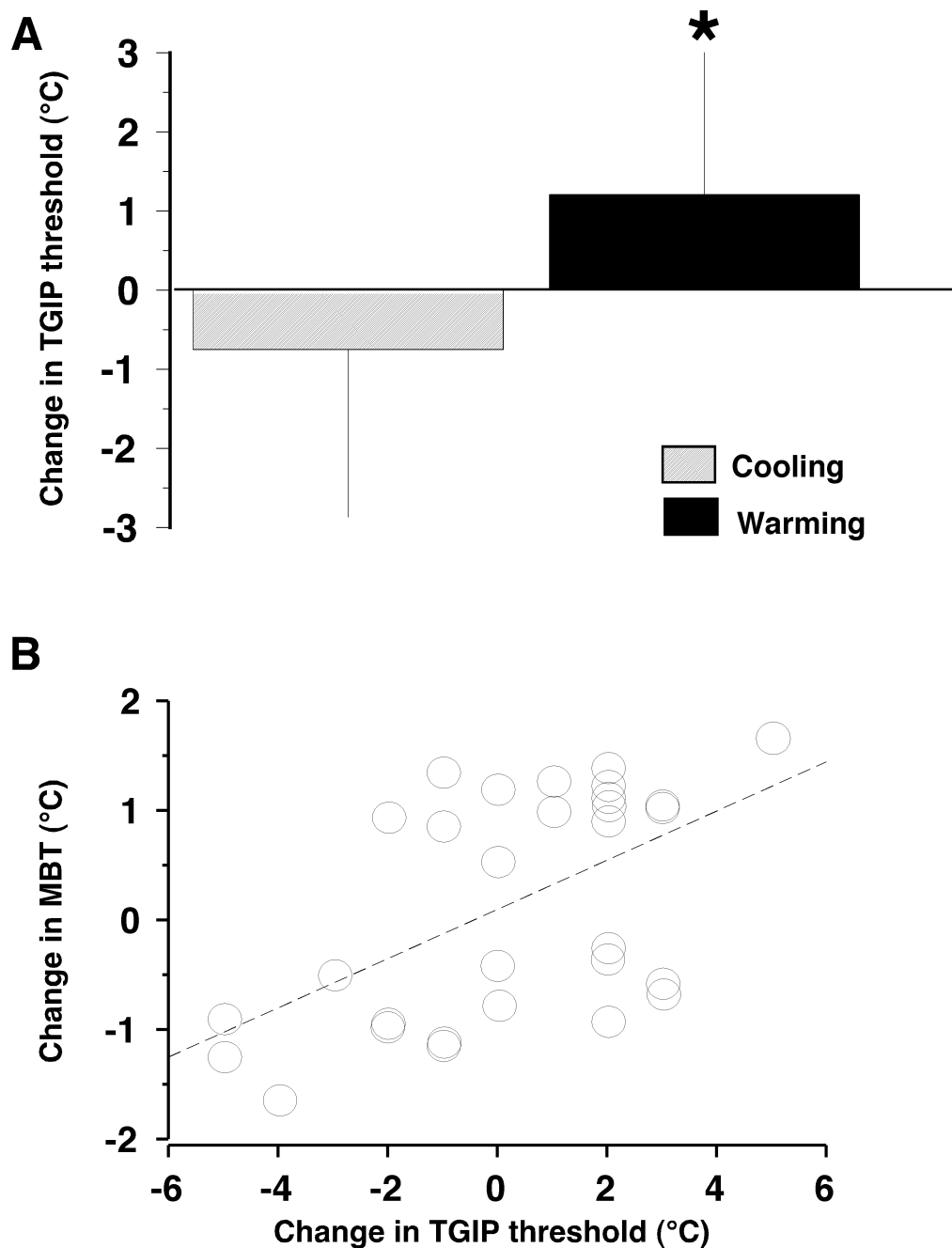


Figure 2: Effets des challenges thermiques sur la douleur paradoxale provoquée par la grille thermique (TGIP)

A: comparaison des variations des seuils de DP (\pm SD) induites par le réchauffement (en noir) et le refroidissement (en rayé). * $p < 0,05$ pour la comparaison entre « refroidissement » et « réchauffement ».

B: corrélation ($r = 0,54$; $p = 0,002$) entre les variations du seuil de DP (X) et les variations de la température corporelle moyenne (Y). Equation de la régression linéaire: $Y = 0,10 + 0,22 * X$.

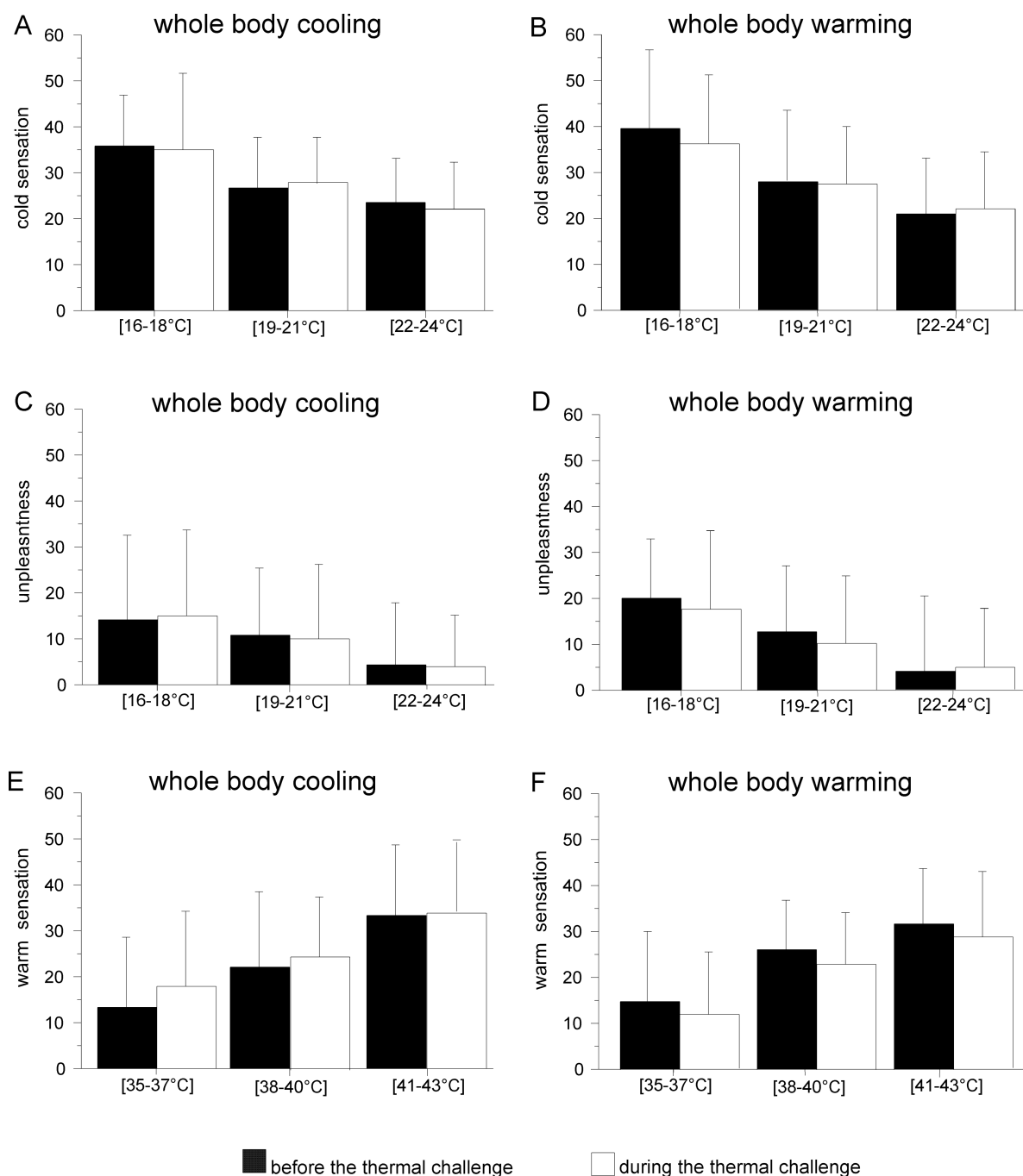


Figure 3:

A-D: Comparaison des intensités douloureuses (\pm SD) (A, B) et de déplaisir (C, D) des sensations thermiques évoquées par des stimuli froids indolores regroupés par gammes comparables de températures - [16-18°C], [19-21°C] or [22-24°C] - appliqués avant (barres noires) et après (barres blanches) le refroidissement (A, C) ou le réchauffement (B, D).

E-F: Comparaison des intensités douloureuses (\pm SD) des sensations thermiques évoquées par des stimuli chauds indolores regroupés par gammes comparables de températures - [35-37°C], [38-40°C] or [41-43°C] - appliqués avant (barres noires) et après (barres blanches) le réchauffement. Comme la sensation de déplaisir induite par les stimuli chauds a toujours été égale à 0, aucune figure n'a été faite.

Discussion

Nos résultats montrent que l'application d'un challenge thermique suffisants pour déclencher des réponses thermorégulatrices induit des modifications des seuils d'apparition de la douleur provoquée par une grille thermique (DP), et, que l'amplitude de cette modification est directement corrélée avec le changement de la température corporelle moyenne (TCM). Ces données qui mettent en évidence l'existence d'interactions fonctionnelles entre la douleur et la thermorégulation chez l'homme sont cohérentes avec la théorie de Craig énonçant que la douleur a une dimension homéostasique, ou "interoceptive."

Les effets d'un challenge thermique sur la perception de la douleur ont rarement été évalués (Croze et al., 1977; Strigo et al., 2000), bien que cette problématique ait été abordée de manière indirecte dans quelques études évaluant les relations potentielles entre la douleur et le système nerveux autonome (Baron et al., 2002; Fechir et al., 2009; Wasner et al., 2000). Dans ces études, le réchauffement ou le refroidissement des sujets étaient un moyen utilisé par les investigateurs pour induire des changements des paramètres cardio-vasculaires, qui reflétaient l'activation ou l'inactivation du système nerveux autonome. Dans ces études, la modification de la température corporelle n'était pas le critère principal. Cependant, dans ces études, l'émergence de réponses thermorégulatrices n'était pas associée à des changements significatifs dans la perception des stimuli nociceptifs. Ces données sont en accord avec les conclusions de l'étude de Croze et al.(Croze et al., 1977) qui ne trouvent pas de liens entre, d'une part, des changements significatifs des températures cutanées et corporelles obtenues par l'immersion de sujets dans de l'eau chaude ou froide et, d'autre part, des modifications du seuil nociceptif au chaud ou de la tolérance à des stimulations supra-limaires. A l'opposé, la perception thermique de températures indolores, et, plus particulièrement dans sa dimension affective, est modifiée par l'application d'un challenge thermique (Cabanac et al., 1972; Marks and Gonzalez 1974; Mower 1976). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de modifications importantes des intensités des températures non-douloureuses, chaudes ou froides, appliquées sur la paume de la main, et cela, malgré l'amplitude des modifications des températures corporelles. Cela est probablement du

au fait que la température de la paume de la main a été systématiquement ajustée à sa température initiale avant chaque mesure effectuée avec la grille thermique. Aussi, nous ne pouvons pas formellement exclure que les modifications observées dans le seuil de déclenchement de la DP ne sont pas le résultat de changements périphériques dans la perception thermique, avec, par exemple, une adaptation des seuils des thermorécepteurs lors des challenges thermiques. Cependant, du fait des conditions expérimentales (maintien de la paume de la main à une température constante pendant toute la séance), cette éventualité semble peu probable.

Nos résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures et les complètent. En effet, nous confirmons l'absence d'effet de modifications brutales de la température corporelle moyenne sur les seuils ou l'intensité douloureuse induits par des stimulations thermiques nociceptives. Un challenge thermique consiste à modifier de manière brutale le contenu (ou quantité) en chaleur de l'organisme. Celui-ci correspond à une quantité d'énergie correspondant à la somme des températures des différents tissus pondérés par la masse de chaque tissu composant le corps humain (Burton 1935; Lenhardt and Sessler 2006). Toute variation significative de celui-ci provoque un déséquilibre du « milieu intérieur » avec le déclenchement de réponses homéostatiques visant à rétablir le *statu quo ante*. La quantité de chaleur présente dans notre organisme est le résultat d'un ajustement permanent entre la production de chaleur *via* le métabolisme oxydatif et le contrôle des pertes thermiques à travers une régulation de la vascularisation dans le territoire musculo-cutané. Dans notre étude, la variation du contenu en chaleur induite par le challenge thermique a été évaluée par la variation de la température corporelle moyenne. Cette dernière est calculée à partir de la température cutanée moyenne et de la température centrale. L'intérêt de la mesure de la TCM est qu'elle est directement corrélée à la variation du contenu en chaleur de l'organisme. De manière prévisible, les modifications de température corporelle moyenne comprises entre $-1,4^{\circ}\text{C}$ and $+1,6^{\circ}\text{C}$ provoquées par le réchauffement et le refroidissement des volontaires ont été associées au déclenchement de réponses thermorégulatrices significatives et objectivées par des modifications des paramètres cardiovasculaires et de la sensation subjective d'inconfort thermique. Cependant, ces mises en jeu de l'homéostasie n'ont pas entraîné de modifications des sensations dues à des tests de douleur expérimentale, en termes d'intensité ou de déplaisir. Ces résultats sont cohérents avec la vision classique

d'une douleur expérimentale faisant partie exclusive du système somatosensoriel lié à l'extéroception. Cependant, la possibilité que des changements de plus grandes amplitudes de la température corporelle moyenne pourraient entraîner des changements de la composante 'extéroceptive' de la douleur ne peut pas formellement être exclue. En outre, la douleur est une expérience complexe et multidimensionnelle, qui n'est probablement pas totalement appréhendée par la mesure des seuils de douleurs provoquées par des stimuli nociceptifs expérimentaux. Il est donc envisageable que l'utilisation d'autres modèles de douleur puissent montrer que la douleur a aussi une dimension homéostasique.

Dans le but de mettre en évidence un lien entre thermorégulation, sensation thermique et douleur, la grille thermique est un modèle expérimental intéressant. En effet, ce test de douleur expérimental permet de générer une sensation douloureuse à partir de stimuli thermiques indolores. Cette sensation douloureuse apparemment paradoxale, a été décrite à la fin du 19^e siècle (Alrutz 1898; Boring 1942; Thunberg 1896). Ce modèle a été récemment ré-évalué avec des techniques modernes afin d'en mieux comprendre les mécanismes d'action et de préciser ses caractéristiques psychophysiques. L'aspect « douloureux » de la sensation a longuement été discutée, et, cela, d'autant plus que des sensations de « chaleur synthétique » non douloureuse ou de "chaleur paradoxale" ont été rapportées par plusieurs auteurs (Bouhassira et al., 2005; Fruhstorfer et al., 2003; Green 2002). Cependant, il a été démontré qu'en utilisant des paramètres de stimulation appropriés, le contact d'une grille thermique composée alternativement de barres chaudes et froides sur la peau provoque des sensations indubitablement douloureuses (Boettger et al., 2011; Bouhassira et al., 2005; Craig and Bushnell 1994; Defrin et al., 2008; Kern et al., 2008a; Kern et al., 2008b; Leung et al., 2005; Lindstedt et al., 2011b). La DP est majoritairement décrite par les sujets comme une brûlure douloureuse (« burning pain ») ou comme une douleur de froid « brûlant ». Cependant, cette qualité perçue par les sujets est différente de celle habituellement décrite lorsque des stimulations chaudes naturelles ou expérimentales sont utilisées à (Boring 1942; Bouhassira et al., 2005; Craig and Bushnell 1994). Ces différences de qualité suggèrent que la DP met en jeu des mécanismes différents de ceux qui impliquent la perception d'une douleur nociceptive induite par des stimuli chauds ou froids expérimentaux. En accord avec cette hypothèse, nous avons montré précédemment que la DP et la douleur

« nociceptive » (normale) répondent différemment à l'administration de kétamine (Kern et al., 2008a). Nos résultats renforcent cette idée que la DP et la douleur « normale » ne sont pas médiées par les mêmes voies puisque nous observons que l'application d'un challenge thermique modifie l'une sans altérer la seconde.

Les variations de TCM imposés aux volontaires ont délibérément été maintenus dans une gamme restreinte (3°C) afin d'éviter la survenue de réflexes thermorégulateurs comme une transpiration trop abondante ou des frissons chez nos sujets qui auraient empêché l'évaluation de la sensation douloureuse pendant les périodes de mesure. Le fait que le réchauffement et le refroidissement provoquent des modifications en sens opposés des seuils d'apparition de la DP ainsi que l'existence d'une corrélation entre l'amplitude de ces changements et ceux d'une variable homéostatique majeure (la TCM) suggèrent fortement que la douleur provoquée par une grille thermique est le révélateur d'une dimension homéostatique. Cependant, nous observons que les effets du refroidissement n'ont pas induit d'effets considérables sur le seuil de la DP et étaient beaucoup plus variables que ceux observés avec le réchauffement. Une des explications peut être que l'amplitude des variations thermiques au froid (-1,4°C) était trop faible pour permettre de mettre en évidence un effet du refroidissement de manière constante et répétitive. Une autre explication est que ces différences peuvent être le reflet des discordances entre les réponses homéostatiques induites par les deux types de challenges thermiques. En effet, il a été rapporté que les relations entre les réponses cardio-vasculaires homéostatiques et l'intensité de la sensation de froid provoquée par une hypothermie expérimentale ou environnementale, ne sont pas aussi linéaires que celles observées avec une hyperthermie (cf. (Gagge et al., 1967; Hoffman and Pozos 1989)).

A partir d'enregistrements électrophysiologiques expérimentaux provenant de neurones situés dans la corne dorsale de la moelle épinière, Craig et Bushnell (Craig and Bushnell 1994) ont suggéré que la sensation de « brûlure paradoxale » évoquée par la grille thermique est le résultat d'une réduction de l'inhibition (« unmasking »), normalement exercée par les afférences froides indolores sur les neurones HPC (Heat, Pinch, Cold) situés dans la 1^{ère} couche de la corne dorsale de la moelle épinière permettant ainsi l'activation de voies nociceptives qui sont secondairement intégrées au niveau thalamo-cortical. Nous observons qu'une augmentation de l'écart de

températures entre les barres chaudes et froides de la grille thermique est nécessaire pour déclencher une sensation douloureuse lorsque le sujet est activement réchauffé. Si nous intégrons ce résultat dans l'hypothèse de Craig et Bushnell, cela signifierait que le réchauffement interne et externe (à l'exception de la main testée) du sujet à entraîner le rétablissement de processus inhibiteurs au niveau spinal et/ou supra-spinal. Cependant, les effets d'un stress thermique sur les réponses des neurones impliqués dans la nociception au niveau spinal et/ou supra-spinal n'ont pas été testés et des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier notre hypothèse. ,

Le rôle physiologique de la dimension homéostatique de la douleur reste indéfini. Cependant, comme Craig (Craig 2002; 2003a; b) l'a suggéré, la douleur peut participer à l'interoception, dimension qui peut-être décrite comme le ressenti de la condition corporelle de chaque individu. Les mécanismes neurophysiologiques pourraient dépendre de la proximité, allant de la périphérie au cortex, de la douleur et des systèmes de thermoception et thermorégulation. Des canaux des TRP (Transient Receptor Potential) qui sont co-exprimés dans les fibres afférentes à petit diamètre, peuvent être activés à des seuils thermiques correspondant à des températures nociceptives (ex. TRPV1) ou non-nociceptives (ex. TRPV3, TRPM8) (Belmonte and Viana 2008). Les signaux thermiques et nociceptifs convergent sur des neurones de type WDR (Wide-dynamic Range) situés dans la corne dorsale (Kenshalo et al., 1982; Khasabov et al., 2001). Des régions situées dans le tronc cérébral sont impliquées dans la modulation et/ou la transmission des signaux nociceptifs (p.ex. le noyau du parabrachial, la région grise périaqueducatale, les noyaux du raphé). Elles le sont aussi dans la thermorégulation (Morrison and Nakamura 2011; Romanovsky 2007). Les structures diencephaliques (p.ex. le thalamus) et les régions corticales impliquées dans la thermorégulation (p. ex. l'insula et le cortex du cingulate antérieur) sont proches ou semblables à celles qui le sont dans la perception de la douleur (Fechir et al., 2009). Des études chez l'homme et dans des modèles animaux, sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette interaction entre Thermorégulation et DP.

Il peut-être également intéressant d'explorer les liens possibles entre DP et douleur clinique. Il a été suggéré (Craig 1998; Craig 2008) que la qualité de la sensation perçue lors d'une DP peut être mise en rapport avec celles d'une douleur pathologique, comme une brûlure douloureuse ou du froid douloureux, et qui sont fréquemment rapportées

par les patients ayant des douleurs neuropathiques d'origine centrale. De plus, le DP correspond à une sensation douloureuse évoquée par des stimuli normalement indolores ; une situation semblable à celle de l'allodynie thermique qui est souvent observée dans des conditions pathologiques. Ainsi, la DP peut constituer un modèle expérimental unique de douleur pathologique, et, plus particulièrement en présence d'une allodynie thermique. Les résultats précédents, montrant que l'administration d'une dose infra-anesthésique de kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA avec principalement des effets anti-hyperalgésiques, entraîne une quasi-abolition de la DP (Kern et al., 2008a), sont cohérents avec cette hypothèse. Cependant, très peu d'études ont analysé directement les changements de la DP chez les patients douloureux (Heavner et al., 1997; Morin et al., 2002; Sumracki et al., 2014).

En conclusion, nos résultats indiquent que la douleur possède une dimension homéostatique qui peut être révélée avec une grille thermique. De futures études sont nécessaires pour explorer les rapports entre cette dimension homéostatique interoceptive de la douleur et les diverses formes de douleurs cliniques.

Conclusions et Perspectives

L'objet de ce travail a été d'approfondir les connaissances sur les interactions existantes entre 2 sensations : la douleur et le système thermorégulateur. Pour les mettre en évidence nous nous sommes appuyés sur un modèle expérimental : les sensations paradoxales (chaleur et douleur) ; et, nous avons utilisé un outil capable de provoquer ces 2 sensations : la grille thermique.

Deux études psycho-physiques ont été conduites chez des volontaires sains. La 1^{ère} étude s'intéressait à l'interaction neurophysiologique entre les 2 sensations : douleurs et thermoception. L'objectif était de montrer l'existence d'un *continuum* entre les 2. Si celui-ci est vérifié, cela confirmerait que ces 2 sensations auraient une « tonalité » commune (brûlure ou chaleur intense) et différencierait uniquement par « l'intensité ».

La 2^{ème} étude s'intéressait à l'interaction fonctionnelle entre les 2 dimensions : la douleur et la thermorégulation. L'objectif était de montrer que la provocation d'un déséquilibre de l'homéostasie par un « challenge thermique » induisait une modification des caractéristiques de la douleur paradoxale. Si celui-ci est vérifié, cela confirmerait qu'à la différence du toucher, la douleur possède, comme la thermorégulation, 2 dimensions (extéroceptive et intéroceptive).

Ce que nous savons avant de commencer ce travail

Les sensations paradoxales peuvent être facilement évoquées quand une température froide est appliquée sur la peau. La sensation de brûlure provoquée par ce contact peut-être indolore (chaleur paradoxale) ou douloureux (douleur paradoxale). La grille thermique, inventée il y a plus d'un siècle, est un outil capable d'évoquer les 2 sensations paradoxales en permettant l'application simultanée d'un stimulus froid et d'un stimulus chaud indolores.

Interaction neurophysiologique

Les résultats de différentes études indiquent que le seuil de déclenchement de ces sensations est directement corrélé à la différence de températures (différentiel) existante entre les 2 barres de la grille. Avec un faible différentiel, la probabilité est plus

importante de déclencher une sensation de chaleur paradoxale. Plus ce différentiel est important, plus la probabilité de déclencher une douleur paradoxale est importante.

Deux théories ont été élaborées pour expliquer les phénomènes paradoxaux : la théorie de la *fusion* et celle de la *désinhibition*. Cependant, aucune des 2 ne permet d'expliciter dans un même cadre nosologique les sensations paradoxales. En effet, il est généralement admis que les sensations thermiques et douloureuses sont véhiculées par des voies périphériques et centrales, spécialisées et différentes (*labeled lines*). La théorie de la *fusion* explique le déclenchement de la chaleur paradoxale mais exclue celui de la douleur paradoxale. A l'inverse, la théorie de la *désinhibition* explique le déclenchement de la douleur paradoxale mais exclue celui de la chaleur paradoxale.

A partir du mécanisme énoncé dans la théorie de la *désinhibition* (réduction de l'effet inhibiteur du froid sur des neurones nociceptifs), de la mise en évidence chez l'homme de neurones C-polymodaux répondant à des stimuli thermiques chauds et froids indolores, et, de l'identification des canaux ioniques (TRPs) transformant des afférences thermiques ou nociceptives en potentiels d'action destinés à des neurones à seuils de déclenchement bas, la théorie de la *convergence-interaction* a été suggérée (Green 2004; Ma 2010).

La théorie de la *convergence-interaction* postule que lorsque des sensations thermiques chaudes et froides sont appliquées simultanément avec la grille thermique, elles cheminent par des voies dédiées (faisceau spino-thalamique) aboutissant à une sensation soit de « chaud-froid », soit de chaleur paradoxale, soit de douleur paradoxale. La sensation serait déterminée au niveau thalamo-cortical en fonction de « l'intensité » de la stimulation.

Interaction fonctionnelle

Un auteur a suggéré que la thermoception et la nociception pourraient être appréhendées comme faisant partie d'un même et plus large système fonctionnel (Craig 1998; Craig 2002; 2003b; 2008).

La fonction de la douleur centrale serait de nous renseigner sur un déséquilibre de notre milieu intérieur. La « Douleur » serait une dimension homéostasique avec une partie *extéroceptive*, la nociception, et, une partie, *intéroceptive*, la douleur centrale (ou neuropathique, ou pathologique, ou clinique) (Craig 1998; Craig 2002; 2003b; 2008).

Le choix de la grille thermique, comme test de douleur pour évaluer la part « intéroceptive » de la douleur, s'appuie sur l'existence d'une similarité entre les sensations paradoxales produites par la grille thermique (brûlure douloureuse et allodynie au froid), et, celles évoquées chez les patients ayant des lésions neurologiques centrales ou périphériques (Attal et al., 2008; Jensen and Finnerup 2014; Klit et al., 2009).

La mise en évidence de la participation à l'homéostasie de la douleur peut se faire de manière indirecte en évaluant les conséquences de la provocation d'un déséquilibre d'une dimension homéostasique reconnue sur ses caractéristiques (seuils de déclenchement).

En plus des liens neuro-anatomiques et neuro-physiologiques évidents (cf. plus haut), le choix du « challenge thermique » comme élément provocateur repose sur deux éléments. La thermorégulation est une dimension homéostasique participant à la fois à l'extéroception et à l'intéroception. Et, à la différence de l'induction d'une hypoglycémie ou d'une déshydratation, le « challenge thermique » est un moyen *peu agressif* pour déclencher une réponse autonome puissante chez des volontaires sains.

Ce que ce travail apporte

De manière générale, nos résultats confirment les liens très forts entre les deux systèmes, la douleur et le système thermorégulateur ainsi que de l'intérêt de la grille thermique pour étudier ces relations.

Nous confirmons l'existence d'un *continuum* entre chaleur paradoxale et douleur paradoxale. Lorsque l'écart thermique augmente entre les barres chaudes et les barres froides, la sensation de chaleur paradoxale apparaît, puis, celle de la douleur paradoxale, confirmant une « tonalité » unique aux 2 sensations. De manière intéressante, l'augmentation de l'intensité du « chaud », parallèle à l'abaissement de la température froide, suggère l'existence d'un « seuil de déclenchement » d'une douleur liée à l'intensité d'une sensation thermique (*heat*), physiologiquement non-nociceptive. Ces résultats renforcent la théorie de la *convergence – interaction*.

Pour la première fois, nous avons mis en évidence une interaction fonctionnelle entre la douleur et la thermorégulation. Un déséquilibre de l'homéostasie, induit par un « challenge thermique », modifie les caractéristiques de la douleur paradoxale. Un

réchauffement entraîne une élévation du seuil d'apparition de la douleur paradoxale, et, cet effet est renforcé par l'existence d'une corrélation entre la variation du seuil et celle du contenu en chaleur de l'organisme. Ces résultats suggèrent fortement l'existence d'une dimension intéroceptive à la douleur.

Le fait que les tests de la douleur *normale* ne soient pas modifiés par le challenge thermique confirme la spécificité de la douleur paradoxale provoquée par la grille thermique dans le panel des tests à notre disposition pour explorer la douleur. L'effet de discordance, observé ici, est à rapprocher de celui que notre équipe a déjà rapporté avec la kétamine (Kern et al., 2008a).

Perspectives

- Evaluer l'interaction entre thermorégulation et douleur centrale.

Un réchauffement, suffisant pour déclencher des réponses thermorégulatrices (inconfort thermique et activation du système nerveux autonome), entraîne une augmentation du seuil nécessaire pour déclencher une douleur paradoxale. En considérant que la grille thermique reproduit des douleurs de type centrales, il est intéressant d'évaluer l'impact d'un réchauffement actif, à la fois sur la douleur spontanée et sur les seuils de douleurs paradoxales chez des patients présentant des douleurs centrales (par exemple, post-AVC). Une étude descriptive suggère que le « chaud » soulage au moins en partie les douleurs post-AVC chez 30% des patients, alors que le froid l'augmente chez 48% (Leijon et al., 1989). Cette étude permettrait d'évaluer un effet bénéfique du réchauffement actif. Et, également de répondre à la question de savoir si c'est la part intéroceptive de la thermorégulation (inconfort thermique) qui est à l'origine de la modification du seuil ou, si, c'est la part extéroceptive de la thermoception (zone de confort thermique) qui est responsable des modifications observées.

- Grille thermique : outil de diagnostic et d'évaluation des traitements chez des patients ayant des douleurs centrales.

La mise en parallèle des sensations paradoxales produites par la grille et, celles évoquées dans différentes situations cliniques, en particulier chez les patients ayant des lésions neurologiques centrales ou périphériques (Heavner et al., 1997;

Morin et al., 2002; Sumracki et al., 2014; Hansen, 1996 #125; Susser et al., 1999; Yosipovitch et al., 1995) est une piste de recherche à explorer.

L'étude de potentielles similarités entre ces douleurs paradoxales expérimentales ou cliniques pourrait permettre de déterminer la validité de la grille thermique comme modèle expérimental pour l'étude de la douleur neuropathique. De plus, la fréquence des déficits thermiques associés à la douleur centrale est à mettre en perspective avec le *continuum* entre chaleur et douleur paradoxales trouvé dans notre étude. L'étude, non seulement de la douleur paradoxale mais également de la chaleur paradoxale, qui semble plus fréquente chez ces patients (Hansen et al., 1996), ainsi que des modalités de transition d'une sensation à l'autre, permettrait probablement de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'apparition des douleurs centrales.

La diversité des « réponses » à la grille thermique des patients ayant des douleurs centrales (Heavner et al., 1997; Morin et al., 2002; Sumracki et al., 2014), suggèrent qu'il n'existe pas de réponse univoque pour une même symptomatologie. Une étude par pathologie (syringomyélie, sclérose en plaques, etc.) est sûrement plus intéressante.

Par ailleurs, il pourrait être intéressant de comparer l'effet de traitement chez des patients ayant des douleurs centrales, à la fois sur la douleur spontanée et la douleur paradoxale.

- Approfondir les caractéristiques des sensations paradoxales obtenues avec une grille thermique par des études psycho-physiques et pharmacologiques chez des volontaires.

Le troisième axe pourrait être de compléter le screening des sensations paradoxales observées avec une grille thermique chez des volontaires. L'objectivation d'un *continuum* entre les deux sensations paradoxales permet de les appréhender dans un seul cadre nosologique. A l'intérieur de celui-ci, il reste des points à préciser comme, par exemple, l'importance relative des barres chaudes et froides dans le déclenchement de la chaleur et/ou de la douleur paradoxale. Par ailleurs, l'effet dissocié de la kétamine et du réchauffement sur

les tests douloureux thermiques, incite à rechercher si d'autres traitements médicamenteux ont la même propriété.

Références

- Alfonsi P, Passard A, Gaude-Joindreau V, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and alfentanil additively reduce the shivering threshold in humans whereas nefopam and clonidine do not. *Anesthesiology* 2009;111: 102-109.
- Alrutz. The sensation 'hot'. *Mind* 1898.
- Alston J. The spatial condition of the fusion of warmth and cold in heat. *Am J Psychol* 1920: 303-312.
- Andrew D and Craig AD. Spinothalamic lamina I neurones selectively responsive to cutaneous warming in cats. *The Journal of physiology* 2001;537: 489-495.
- Apkarian AV and Shi T. Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1994;14: 6779-6795.
- Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138: 343-353.
- Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T, Medicine SFSfP, Rehabilitation. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2009;52: 124-141.
- Averbeck B, Rucker F, Laubender RP, Carr RW. Thermal grill-evoked sensations of heat correlate with cold pain threshold and are enhanced by menthol and cinnamaldehyde. *European journal of pain* 2013;17: 724-734.
- Bach P, Becker S, Kleinbohl D, Holzl R. The thermal grill illusion and what is painful about it. *Neurosci Lett* 2011;505: 31-35.
- Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *Lancet* 2002;359: 1655-1660.
- Baron R, Wasner G, Borgstedt R, Hastedt E, Schulte H, Binder A, Kopper F, Rowbotham M, Levine JD, Fields HL. Effect of sympathetic activity on capsaicin-evoked pain, hyperalgesia, and vasodilatation. *Neurology* 1999;52: 923-932.
- Belmonte C, Brock JA, Viana F. Converting cold into pain. *Experimental brain research* 2009;196: 13-30.
- Belmonte C and Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Molecular pain* 2008;4: 14.
- Boettger MK, Grossmann D, Bar KJ. Increased cold and heat pain thresholds influence the thermal grill illusion in schizophrenia. *European journal of pain* 2013a;17: 200-209.
- Boettger MK, Grossmann D, Bar KJ. Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill illusion in patients with major depressive disorder. *Psychosomatic medicine* 2013b;75: 281-287.
- Boettger MK, Schwier C, Bar KJ. Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: implications for central pain processing. *Pain* 2011;152: 123-130.

- Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain--a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989;37: 173-185.
- Boring EG. Tactual sensibility. In: *The History of Experimental Psychology*. New-York; 1942.
- Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 2005;128: 2154-2163.
- Bouhassira D, Kern D, Rouaud J, Pelle-Lancien E, Morain F. Investigation of the paradoxical painful sensation ('illusion of pain') produced by a thermal grill. *Pain* 2005;114: 160-167.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136: 380-387.
- Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1996;61: 62-69.
- Bowsher D. Allodynia in relation to lesion site in central post-stroke pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005;6: 736-740.
- Bowsher D and Haggett C. Paradoxical burning sensation produced by cold stimulation in patients with neuropathic pain. *Pain* 2005;117: 230.
- Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology* 1998;51: 1352-1358.
- Burnett NC and Dallenbach KM. The experience of heat. *Am J Psychol* 1928a;38: 418-431.
- Burnett NC and Dallenbach KM. Heat intensity. *Am J Psychol* 1928b;40: 484-494.
- Burton AC. Human calorimetry: The average temperature of the tissues of the body. . *J Nutr* 1935;9: 261-280.
- Bushnell MC, Duncan GH, Tremblay N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *Journal of neurophysiology* 1993;69: 739-752.
- Cabanac M, Massonnet B, Belaiche R. Preferred skin temperature as a function of internal and mean skin temperature. *Journal of applied physiology* 1972;33: 699-703.
- Campero M, Baumann TK, Bostock H, Ochoa JL. Human cutaneous C fibres activated by cooling, heating and menthol. *The Journal of physiology* 2009;587: 5633-5652.
- Campero M, Serra J, Bostock H, Ochoa JL. Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. *The Journal of physiology* 2001;535: 855-865.
- Chery-Croze S. Relationship between noxious cold stimuli and the magnitude of pain sensation in man. *Pain* 1983;15: 265-269.
- Craig AD. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 1998;7: 1-14.
- Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature reviews Neuroscience* 2002;3: 655-666.
- Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003a;13: 500-505.
- Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003b;26: 303-307.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annual review of neuroscience* 2003c;26: 1-30.

- Craig AD. Lamina I, but not lamina V, spinothalamic neurons exhibit responses that correspond with burning pain. *Journal of neurophysiology* 2004;92: 2604-2609.
- Craig AD. Can the basis for central neuropathic pain be identified by using a thermal grill? *Pain* 2008;135: 215-216.
- Craig AD and Andrew D. Responses of spinothalamic lamina I neurons to repeated brief contact heat stimulation in the cat. *Journal of neurophysiology* 2002;87: 1902-1914.
- Craig AD and Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994;265: 252-255.
- Craig AD, Krout K, Andrew D. Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat. *Journal of neurophysiology* 2001;86: 1459-1480.
- Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996;384: 258-260.
- Croze S, Duclaux R, Russek M. Constancy of heat pain characteristics to changes in skin and body temperature. *Brain Res* 1977;131: 367-372.
- Cutolo F. A preliminary study of the psychology of heat. *Am J Psychol* 1928;29: 442-448.
- Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. "Cold" fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. *J Neurophysiol* 1973;36: 325-346.
- Darian-Smith I, Johnson KO, LaMotte C, Shigenaga Y, Kenins P, Champness P. Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. *J Neurophysiol* 1979;42: 1297-1315.
- Davis KD, Pope GE, Crawley AP, Mikulis DJ. Perceptual illusion of "paradoxical heat" engages the insular cortex. *Journal of neurophysiology* 2004;92: 1248-1251.
- Defrin R, Benstein-Sheraizin A, Bezalel A, Mantzur O, Arendt-Nielsen L. The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion. *Pain* 2008;138: 577-586.
- Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Sensory determinants of thermal pain. *Brain* 2002;125: 501-510.
- Dejerine J and Roussy G. Le syndrome thalamique. *Revue Neurologique (Paris)* 1906;14: 521-532.
- Drummond PD. The effect of sympathetic activity on thermal hyperalgesia in capsaicin-treated skin during body cooling and warming. *European journal of pain* 2001;5: 59-67.
- Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006;129: 963-976.
- Fechir M, Schlereth T, Kritzmann S, Balon S, Pfeifer N, Geber C, Breimhorst M, Eberle T, Gamer M, Birklein F. Stress and thermoregulation: different sympathetic responses and different effects on experimental pain. *European journal of pain* 2009;13: 935-941.
- Ferrall SC and Dallenbach KM. The analysis and synthesis of burning heat. *Am J Psychol* 1930;42: 72-82.
- Finnerup NB, Johannesen IL, Fuglsang-Frederiksen A, Bach FW, Jensen TS. Sensory function in spinal cord injury patients with and without central pain. *Brain* 2003;126: 57-70.
- Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *Journal of applied physiology* 1999;86: 1588-1593.

- Fruhstorfer H. Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain* 1984;20: 355-361.
- Fruhstorfer H, Harju EL, Lindblom UF. The significance of A-delta and C fibres for the perception of synthetic heat. *European journal of pain* 2003;7: 63-71.
- Gagge AP, Stolwijk JA, Hardy JD. Comfort and thermal sensations and associated physiological responses at various ambient temperatures. *Environ Res* 1967;1: 1-20.
- Green BG. Synthetic heat at mild temperatures. *Somatosens Mot Res* 2002;19: 130-138.
- Green BG. Temperature perception and nociception. *J Neurobiol* 2004;61: 13-29.
- Green BG and Pope JV. Innocuous cooling can produce nociceptive sensations that are inhibited during dynamic mechanical contact. *Experimental brain research* 2003;148: 290-299.
- Green BG, Roman C, Schoen K, Collins H. Nociceptive sensations evoked from 'spots' in the skin by mild cooling and heating. *Pain* 2008;135: 196-208.
- Green BG and Schoen KL. Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behav Brain Res* 2007;176: 284-291.
- Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004;109: 357-366.
- Greenspan JD, Taylor DJ, McGillis SL. Body site variation of cool perception thresholds, with observations on paradoxical heat. *Somatosens Mot Res* 1993;10: 467-474.
- Hamalainen H, Vartiainen M, Karvanen L, Jarvilehto T. Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin. *Brain Res* 1982;251: 77-81.
- Hansen C, Hopf HC, Treede RD. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain* 1996;119 (Pt 5): 1729-1736.
- Harper DE and Hollins M. Coolness both underlies and protects against the painfulness of the thermal grill illusion. *Pain* 2014;155: 801-807.
- Hatem SM, Attal N, Ducreux D, Gautron M, Parker F, Plaghki L, Bouhassira D. Clinical, functional and structural determinants of central pain in syringomyelia. *Brain* 2010;133: 3409-3422.
- Head H and Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911;34: 102-254.
- Heavner JE, Calvillo O, Racz GB. Thermal grill illusion and complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy). *Reg Anesth* 1997;22: 257-259.
- Hoffman RG and Pozos RS. Experimental hypothermia and cold perception. *Aviat Space Environ Med* 1989;60: 964-969.
- Hunter J, Dranga R, van Wyk M, Dostrovsky JO. Unique influence of stimulus duration and stimulation site (glabrous vs. hairy skin) on the thermal grill-induced percept. *European journal of pain* 2015;19: 202-215.
- Jenkins WL. Studies in thermal sensitivity: further synthetic evidence against the Alrutz theory. *J Exp Psychol* 1938a;23: 417-422.
- Jenkins WL. Studies in thermal sensitivity: the reaction of untrained subjects to simultaneous warm + cold stimulation. *J Exp Psychol* 1938b;22: 451-461.
- Jenkins WL and Karr AC. Paradoxical warmth: A sufficient condition for its arousal. *Am J Psychol* 1957;70: 640-641.
- Jensen TS and Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology* 2014;13: 924-935.

- Julius D and Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413: 203-210.
- Kammers MP, de Vignemont F, Haggard P. Cooling the thermal grill illusion through self-touch. *Curr Biol* 2010;20: 1819-1822.
- Kenshalo DR, Jr., Leonard RB, Chung JM, Willis WD. Facilitation of the response of primate spinothalamic cells to cold and to tactile stimuli by noxious heating of the skin. *Pain* 1982;12: 141-152.
- Kern D, Pelle-Lancien E, Luce V, Bouhassira D. Pharmacological dissection of the paradoxical pain induced by a thermal grill. *Pain* 2008a;135: 291-299.
- Kern D, Plantevin F, Bouhassira D. Effects of morphine on the experimental illusion of pain produced by a thermal grill. *Pain* 2008b;139: 653-659.
- Khasabov SG, Cain DM, Thong D, Mantyh PW, Simone DA. Enhanced responses of spinal dorsal horn neurons to heat and cold stimuli following mild freeze injury to the skin. *Journal of neurophysiology* 2001;86: 986-996.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology* 2009;8: 857-868.
- Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M. Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995;83: 491-499.
- Leijon G, Boivie J, Johansson. I. Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. . *Pain* 1989;36 13–25.
- Lenhardt R and Sessler DI. Estimation of mean body temperature from mean skin and core temperature. *Anesthesiology* 2006;105: 1117-1121.
- Leung A, Shukla S, Li E, Duann JR, Yaksh T. Supraspinal characterization of the thermal grill illusion with fMRI. *Molecular pain* 2014;10: 18.
- Leung AY, Wallace MS, Schulteis G, Yaksh TL. Qualitative and quantitative characterization of the thermal grill. *Pain* 2005;116: 26-32.
- Li X, Petrini L, Wang L, Defrin R, Arendt-Nielsen L. The importance of stimulus parameters for the experience of the thermal grill illusion. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 2009;39: 275-282.
- Lindstedt F, Johansson B, Martinsen S, Kosek E, Fransson P, Ingvar M. Evidence for thalamic involvement in the thermal grill illusion: an fMRI study. *PLoS One* 2011a;6: e27075.
- Lindstedt F, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS One* 2011b;6: e17752.
- Lund C and Browder N. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet* 1944;79: 352-358.
- Ma Q. Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J Clin Invest* 2010;120: 3773-3778.
- Marks LE and Gonzalez RR. Skin temperature modifies the pleasantness of thermal stimuli. *Nature* 1974;247: 473-475.
- McCoy ES, Taylor-Blake B, Street SE, Pribisko AL, Zheng J, Zylka MJ. Peptidergic CGRPalpha primary sensory neurons encode heat and itch and tonically suppress sensitivity to cold. *Neuron* 2013;78: 138-151.
- McHaffie JG, Larson MA, Stein BE. Response properties of nociceptive and low-threshold neurons in rat trigeminal pars caudalis. *The Journal of comparative neurology* 1994;347: 409-425.

- Mekjavic IB and Eiken O. Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans. *Journal of applied physiology* 2006;100: 2065-2072.
- Morin C, Bushnell MC, Luskin MB, Craig AD. Disruption of thermal perception in a multiple sclerosis patient with central pain. *Clin J Pain* 2002;18: 191-195.
- Morrison SF and Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci* 2011;16: 74-104.
- Mower GD. Perceived intensity of peripheral thermal stimuli is independent of internal body temperature. *J Comp Physiol Psychol* 1976;90: 1152-1155.
- Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British journal of clinical pharmacology* 2014;77: 357-367.
- Ochoa J and Torebjork E. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *The Journal of physiology* 1989;415: 583-599.
- Ochoa JL and Yarnitsky D. The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoaesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain* 1994;117 (Pt 1): 185-197.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nature reviews Neuroscience* 2003;4: 529-539.
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Richard A, Lavenne F, Barral FG, Mauguire F, Michel D, Laurent B. Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. *Pain* 2000a;84: 77-87.
- Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 2000b;30: 263-288.
- Pickering AE, Thornton SR, Love-Jones SJ, Steeds C, Patel NK. Analgesia in conjunction with normalisation of thermal sensation following deep brain stimulation for central post-stroke pain. *Pain* 2009;147: 299-304.
- Pinerua-Shuhaibar L, Villalobos N, Delgado N, Rubio MA, Suarez-Roca H. Enhanced central thermal nociception in mildly depressed nonpatients and transiently sad healthy subjects. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2011;12: 360-369.
- Poulos DA and Benjamin RM. Response of thalamic neurons to thermal stimulation of the tongue. *Journal of neurophysiology* 1968;31: 28-43.
- Price DD, Hayes RL, Ruda M, Dubner R. Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations. *Journal of neurophysiology* 1978;41: 933-947.
- Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. *Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292: R37-46.
- Rubinstein EH and Sessler DI. Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. *Anesthesiology* 1990;73: 541-545.
- Schalldemose EL, Horjales-Araujo E, Svensson P, Finnerup NB. Altered thermal grill response and paradoxical heat sensations after topical capsaicin application. *Pain* 2015;156: 1101-1111.
- Schepers RJ and Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34: 177-184.

- Scheuren R, Sutterlin S, Anton F. Rumination and interoceptive accuracy predict the occurrence of the thermal grill illusion of pain. *BMC psychology* 2014;2: 22.
- Strigo IA, Carli F, Bushnell MC. Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology* 2000;92: 699-707.
- Sumracki NM, Buisman-Pijlman FT, Hutchinson MR, Gentgall M, Rolan P. Reduced response to the thermal grill illusion in chronic pain patients. *Pain medicine* 2014;15: 647-660.
- Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 1999;122 (Pt 2): 239-246.
- Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005;114: 473-481.
- Thunberg T. Förmimmelserna vid till samma ställe lokasirerad, samtidigtb pagaende köld och värmeretning. . *Uppsala Läkkfören Föhr* 1896;2: 489-495.
- Vay L, Gu C, McNaughton PA. The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications. *Br J Pharmacol* 2012;165: 787-801.
- Wahren LK, Torebjork E, Jorum E. Central suppression of cold-induced C fibre pain by myelinated fibre input. *Pain* 1989;38: 313-319.
- Washington DE, Sessler DI, McGuire J, Hynson J, Schroeder M, Moayeri A. Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1992;77: 286-290.
- Wasner G and Baron R. Peripheral burning cold pain. *Pain* 2006;120: 325; discussion 325-326.
- Wasner G, Binder A, Kopper F, Baron R. No effect of sympathetic sudomotor activity on capsaicin-evoked ongoing pain and hyperalgesia. *Pain* 2000;84: 331-338.
- Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol--a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004;127: 1159-1171.
- Yamasoto T and F.R.K. P. Different afferent temperature inputs of single dorsal horn neurones in rats. . *nternational Congress of Physiology*. 1980.
- Yarnitsky D and Ochoa JL. Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain* 1990;113 (Pt 4): 893-902.
- Yosipovitch G, Yarnitsky D, Mermelstein V, Sprecher E, Reiss J, Witenberg C, Hemli JA, Boner G. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle & nerve* 1995;18: 768-771.
- Zeilig G, Enosh S, Rubin-Asher D, Lehr B, Defrin R. The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain* 2012;135: 418-430.

Annexes

1- Adam F, Alfonsi P, Kern D, Bouhassira D. Relationships between the paradoxical painful and nonpainful sensations induced by a thermal grill. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2612-7. doi: 10.1016/j.pain.2014.09.026. Epub 2014 Oct 16. PubMed PMID: 25267212.

2- Alfonsi P, Adam F, Bouhassira D. Thermoregulation and pain perception: Evidence for a homoeostatic (interoceptive) dimension of pain. *Eur J Pain*. 2015 Apr 28. doi: 10.1002/ejp.717. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25919816.



PAIN® 155 (2014) 2612–2617

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

Relationships between the paradoxical painful and nonpainful sensations induced by a thermal grill



Frédéric Adam^{a,1}, Pascal Alfonsi^{a,1}, Delphine Kern^a, Didier Bouhassira^{a,b,*}

^a Inserm U-987, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, CHU Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France

^b Université Versailles-Saint-Quentin, Versailles, France

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 June 2014

Received in revised form 13 August 2014

Accepted 22 September 2014

Keywords:

Experimental model

Healthy volunteers

Psychophysics

Thermal sensation

Thermoreception

ABSTRACT

The simultaneous application of innocuous cutaneous warm and cold stimuli with a thermal grill can induce both paradoxical pain and paradoxical warmth (heat). The goal of this study was to investigate further the relationships between these paradoxical sensations. Stimuli were applied to the palms of the right hands of 21 volunteers with a thermode consisting of 6 bars, the temperature of which was controlled by Peltier elements. We assessed the quality and intensity of the sensations evoked by series of stimuli consisting of progressively colder temperatures combined with a series of given warm temperatures. We applied a total of 116 series of stimuli, corresponding to 785 combinations of warm and cold temperatures. The 2 paradoxical phenomena were reported for most of the series of stimuli ($n = 66$). In each of these series, the 2 phenomena occurred in the same order: paradoxical warmth followed by paradoxical pain. The difference between the cold-warm temperatures eliciting paradoxical warmth was significantly smaller than that producing paradoxical pain. The intensities of the warmth and unpleasantness evoked by the stimuli were directly related to the magnitude of the warm–cold differential. Our results suggest that there is a continuum between the painful and nonpainful paradoxical sensations evoked by the thermal grill that may share pathophysiological mechanisms. These data also confirm the existence of strong relationships between the thermoreceptive and nociceptive systems and the utility of the thermal grill for investigating these relationships.

© 2014 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The simultaneous application of innocuous cutaneous warm and cold stimuli with a thermal grill induces paradoxical painful (burning) and nonpainful (warmth or heat) sensations. These phenomena, first described over a century ago [1,44], have been reinvestigated in a number of recent studies [4–7,9,16,21,23–26,28,32,33,36,37,42].

The sensation of heat was first described at the end of the 19th century, but its nature and its relationships to pain were not clearly defined. In particular, it was not clear whether heat represented a new qualitatively different sensation or whether it was merely a composite of cold and warm sensations [8]. Nonpainful synthetic

heat has been reported in recent studies [23–25], but it also has been repeatedly demonstrated that with appropriate stimulus parameters, stimulation with a thermal grill consisting of alternate warm and cold bars induces a paradoxical painful burning sensation [9,16,21,36]. In particular, we showed in a large group of volunteers that the occurrence and intensity of paradoxical pain were directly related to the magnitude of the difference in temperature between the warm and cold bars of the grill [9].

In our previous study [9], we also observed a nonpainful paradoxical increase of warmth sensation with some of the thermal grill combinations. Our findings suggested that this paradoxical increase of warmth, which might correspond to the heat sensation described by early authors, was evoked by a smaller difference in temperature between the warm and cold bars than those producing paradoxical painful burning. However, we were unable to confirm these results, suggesting a possible continuum between the nonpainful and painful paradoxical sensations evoked by the thermal grill, because there were too few instances of small temperature differences in our experimental conditions.

* Corresponding author at: Inserm U987, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt Cedex, France. Tel.: +33 (0) 1 49 09 59 46; fax: +33 (0) 1 49 09 44 35.
E-mail address: didier.bouhassira@apr.aphp.fr (D. Bouhassira).

¹ Frédéric Adam and Pascal Alfonsi contributed equally to this work.

The existence of a continuum between nonpainful and painful sensations might account for some of the conflicting results previously obtained concerning the nature of these phenomena and shed new light on their potential mechanisms. Therefore, our aim in this study was to investigate further the relationships between the painful and nonpainful paradoxical sensations evoked by the thermal grill. We systematically assessed in healthy volunteers the quality and intensity of the sensations evoked by a large range of combinations of warm and cold stimuli corresponding to temperatures systematically within the range between the normal heat and cold pain thresholds.

2. Methods

This study was performed on a group of paid healthy volunteers, with the approval of the appropriate ethics committee (CPP IdF VIII, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt, France). Participants were fully informed about the experimental procedures, and all gave written consent. All of the participants were right-handed and none had ever participated in a psychophysical study.

3. Study design

3.1. Equipment

As in previous studies [9,32,33], all of the thermal stimuli were produced with a thermode designed and built by Seicer (Mouy, France). The thermode consisted of 6 bars (1.2×16 cm) separated by 2 mm to ensure thermal isolation and covered with a copper plate. The temperature of the bars was controlled by thermoelectric Peltier elements (3 per bar). The temperatures of alternate (even- and odd-numbered) bars were monitored and controlled independently in the 5°C to 50°C range, generating various combinations of temperatures (ie, the patterns of the thermal grill). Thermistors within each bar provided continuous temperature feedback for the thermode–skin interface (resolution $\pm 0.3^\circ\text{C}$).

All experiments were performed at a constant ambient temperature (21°C). As in our previous studies [9,32,33], for each combination of cold and warm temperatures, volunteers were asked to place the palm of their right hand on the grill, orthogonally to the long axis of the bars, for 30 seconds. An interval of 3 minutes was left between stimuli.

3.2. Screening session

Volunteers were screened before full enrollment in the study to ensure selection of exclusively those displaying a pain response to the thermal grill–induced (paradoxical) pain. Based on the findings of our previous studies [9,32,33], responders were defined as those in whom the thermal grill–induced pain could be elicited with combinations of warm and cool stimuli at temperatures at least 4°C above the cold pain threshold (CPT) and at least 4°C below the heat pain threshold (HPT). At the beginning of the session, the neutral temperature (ie, neither cold nor warm) was determined (see later). Then the CPT and HPT were measured with a staircase algorithm. In this procedure, even-numbered bars were kept at the neutral temperature and the temperature of the odd-numbered bars was changed randomly (increased or decreased) by steps of 3°C to 0.5°C . After each stimulus, the subjects had to report whether they perceived the stimulus as painful or not. For a negative response, the next temperature step was 3°C . After the first painful stimulus, successive stimuli were changed (increased or decreased) by 0.5°C until the first nonpainful sensation was reported. Then, 2 stimuli consisting of a combination of CPT+ 4°C

and HPT– 4°C were applied to verify the presence and stability of paradoxical pain.

3.3. Experimental session

The responders were invited to participate in 1 experimental session. At the start of the session, we determined for each subject the neutral temperature (ie, neither cold nor warm) with all the bars of the grill at the same temperature. The temperature of the palm was measured with an infrared thermometer (Thermopoint, Agema, Sweden) at the neutral temperature and then systematically before each stimulation. If the skin temperature varied by more than $\pm 0.2^\circ\text{C}$ in comparison with the baseline temperature, between 2 stimuli, the palm skin was gently cooled or heated to the control neutral temperature by direct contact with a perfusion bag set to ambient temperature or an electric warming pad (Hot-Dog Warming, Augustine Medical, Eden Prairie, MN) set to 42°C . The stimulation paradigm consisted of a series of systematic combinations of warm and cold temperatures adapted to each subject and allowing the testing of a large range of differences in temperature between the warm and cold bars of the grill.

The series of combinations of temperatures used for each subject consisted of several fixed warm temperatures combined with a series of decreasing cold temperatures. The fixed warm temperatures were: NT+ 2°C , NT+ 4°C , NT+ 6°C etc., up to HPT– 4°C . Each of these fixed warm temperatures was combined with a series of cold temperatures: NT– 2°C , NT– 4°C , NT– 6°C , etc., down to CPT+ 4°C . For example, if a volunteer had a CPT of 16°C , a HPT of 44°C , and a TN of 32°C , the following 4 series of combinations of warm and cold temperatures (that is a total of 24 stimuli) were applied:

1st series: [34°C to 30°C], [34°C to 28°C], [34°C to 26°C], [34°C to 24°C], [34°C to 22°C], [34°C – 20°C].

2nd series: [36°C to 30°C], [36°C to 28°C], [36°C to 26°C], [36°C to 24°C], [36°C to 22°C], [36°C – 20°C].

3rd series: [38°C to 30°C], [38°C to 28°C], [38°C to 26°C], [38°C to 24°C], [38°C to 22°C], [38°C to 20°C].

4th series: [40°C to 30°C], [40°C to 28°C], [40°C to 26°C], [40°C to 24°C], [40°C to 22°C], [40°C to 20°C].

3.4. Measurements

After each stimulus, the subjects were asked to rate the intensity of pain, unpleasantness, and warm and cold sensations felt at the end of the 30-second stimulation, on 4 different visual analog scales. These 0–100 mm visual analog scales were graduated as follows: no pain–worst possible pain, not unpleasant–very unpleasant, not hot–very hot, not cold–very cold. After the experiments, the first measurement of each series was taken as the reference for the series for the analyses of the results. The sensations elicited by the other combinations of the series were then classified into 3 categories:

Normal sensation (NS): NS corresponded to a nonpainful sensation that was described as less warm (ie, nonparadoxical) than the first stimulus of each series, consistent with the decrease in temperature of the cold bars of the grill.

Paradoxical pain (PP): PP was any painful sensation reported by the subjects that was considered as paradoxical because none of the warm and cold temperatures used in the various series exceeded the heat and cold pain thresholds. For each subject, the minimal difference between cold bar temperatures (CBT) and warm bar temperatures (WBT) evoking PP for the various series of combinations was defined as the paradoxical pain threshold.

Paradoxical increase of warmth sensation (PW): PW was defined as the sensation of greater warmth than the first

(reference) stimulus of each series. These sensations were regarded as paradoxical because the subject reported an increase in the sensation of warmth in a situation in which the temperature of the warm bars was unchanged, whereas that of the cold bars was decreased. For each subject, the minimal difference in temperature between the warm and cold bars evoking PW in the various series of combinations was defined as the PW threshold.

3.5. Statistical analysis

CBTs and WBTs were recorded for each combination. As in previous studies [9,32,33], we used the difference between the CBT and WBT, referred to as the warm–cold differential, for comparisons. Results are expressed as means \pm SD. Group comparisons were performed by 2-way analysis of variance, with Fisher post-hoc least significant difference test. The Pearson correlation test was used to assess the correlation between pairs of variables. A *P* value $< .05$ was considered as significant.

4. Results

Thirty-two volunteers participated in the screening session, and 21 (11 men), age 36 ± 10 years, were enrolled and completed the study. The mean HPT and CPT were $45.0^\circ\text{C} \pm 2.6^\circ\text{C}$ and $10.6^\circ\text{C} \pm 4.1^\circ\text{C}$, and did not differ significantly between men ($44.6^\circ\text{C} \pm 2.6^\circ\text{C}$ and $10.4^\circ\text{C} \pm 4.4^\circ\text{C}$) and women ($45.5^\circ\text{C} \pm 2.6^\circ\text{C}$ and $10.9^\circ\text{C} \pm 3.9^\circ\text{C}$).

4.1. General characteristics of the responses evoked by the thermal grill

In total, we applied 116 series of thermal grill stimuli, corresponding to 785 different combinations of warm and cold temperatures. The mean number of series per subject was 5.4 ± 1.33 , corresponding to a total of 37.5 ± 18.7 combinations of temperatures per subject. Overall, 239 (30.5%) of the combinations induced PW, 176 (22.5%) induced PP, and 370 (47.0%) induced an NS. All of the subjects reported the 2 paradoxical sensations, PW and PP, but not necessarily in all of the stimulation series. However, both paradoxical phenomena were reported in the majority of the series ($n = 66$) and, in all of these series, the 2 paradoxical phenomena systematically appeared in the same order: PW reported first followed by PP. Furthermore, once PP was reported in a specific series, it was also reported for the subsequent stimuli of the series.

4.2. Relationships between the difference in temperature of the warm and cold bars of the grill and the paradoxical sensations

The mean temperatures of the warm and cold bars of the grill evoking PW were significantly lower than those evoking PP, and the mean temperatures evoking PW or PP were both significantly higher than the mean temperature evoking NS (Table 1). Consistent

with these results, the PW threshold ($12.4^\circ\text{C} \pm 3.7^\circ\text{C}$), defined for each subject as the minimal difference in the temperature between the warm and cold bars of the grill evoking paradoxical warmth, was significantly lower than the PP threshold: $18.4^\circ\text{C} \pm 3.1^\circ\text{C}$.

The relationship between the cold–warm differential of the grill and the occurrence of the paradoxical sensations is illustrated in Fig. 1. For small differentials (4°C to 10°C), most stimuli induced normal sensations, with paradoxical sensations reported for only about 20% of the stimuli. The frequency of paradoxical sensations increased steadily with increasing warm–cold differential, such that mostly paradoxical sensations were reported for differentials exceeding 19°C . Fig. 1 also illustrates the relationships between PW and PP and the temperature differentials of the grill. For differentials of 4°C to 25°C , most of the paradoxical sensations were PW, whereas the proportion of PP was higher than that of PW at higher differentials ($\geq 26^\circ\text{C}$).

The intensity of the paradoxical warm sensation also was directly related ($r = 0.62$; $P < .001$) to the cold–warm differential, up to the PP threshold (Fig. 2A). A similar relationship ($r = 0.49$; $P < .001$) also was observed between the unpleasantness of PW and the cold–warm differential (Fig. 2B). By contrast, the intensity of cold sensation was not significantly related to the cold–warm differential ($r = 0.01$; not significant), suggesting an inhibition of cold sensation by PW. Consistent with this result, the close correlation between the decrease of the temperature of the cold bars and the increase of the cold sensation ($r = 0.64$; $P < .001$) observed for the stimuli inducing a normal sensation, was not found for those inducing PW ($r = 0.23$; not significant) or PP ($r = 0.06$; not significant).

5. Discussion

Our data strongly suggest that there is a continuum between the paradoxical sensations, nonpainful warmth and burning pain, evoked by a thermal grill. The direct link between these 2 phenomena suggests that they may have some pathophysiological mechanisms in common and confirms the existence of more general strong interactions between the thermoreception and pain systems.

As in our previous study, we prefer to use here the terms paradoxical increase of warmth sensation (PW) and paradoxical pain (PP) to discuss our results, rather than heat or paradoxical heat used by others, because, although they are probably related, the relationships between these phenomena have not been formally demonstrated (see later).

A series of convergent observations made in this study support the existence of relationships between PW and PP induced by a thermal grill. The 2 phenomena were reported in most of the systematic stimulation series corresponding to a large number of combinations of warm and cold temperatures. In all the series in which both phenomena were reported, they always appeared in the same order: PW first followed by PP. The notion that the 2 phenomena always occur in the same order also was supported by the absence of reports of PP in series without PW and the repeated occurrence of PP for stronger stimuli, once it had already been reported in a series. Consistent with these observations, we confirmed that the difference in the temperatures between the warm and cold bars of the grill inducing PW was systematically significantly smaller than that producing PP. We also showed that the intensity and unpleasantness of PW both increased steadily up to the paradoxical pain threshold and were directly related to the difference between the warm and cold temperatures of the grill. These data, which are consistent with our previous results [9], indicate that PW and PP are not all-or-nothing phenomena.

Table 1
Thermal (warm and cold) temperatures (mean \pm SD) of the bars evoking NS, PW, or PP.

	NS n = 370	PW n = 239	PP n = 176
Cold bar temperature ($^\circ\text{C}$)	20.8 ± 3.2	$18.5 \pm 3.5^*$	$16.6 \pm 4.2^{*,\dagger}$
Warm bar temperature ($^\circ\text{C}$)	34.6 ± 2.7	$36.2 \pm 3.5^*$	$38.3 \pm 3.2^{*,\dagger}$
Warm–cold differential ($^\circ\text{C}$)	14.9 ± 4.2	$18.5 \pm 4.0^*$	$21.5 \pm 5.5^{*,\dagger}$

NS = normal sensation; PW = paradoxical warmth; PP = paradoxical pain.

* $P < .001$ for the comparison with NS.

$^\dagger P < .001$ for the comparison between PP and PW.

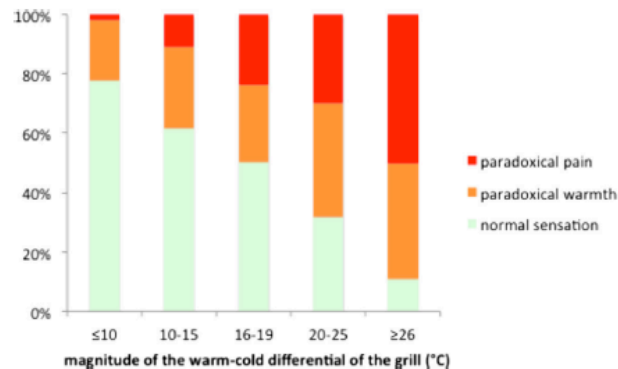


Fig. 1. Proportion of paradoxical warmth, paradoxical pain, and normal sensation evoked by the different warm-cold differentials of the grill.

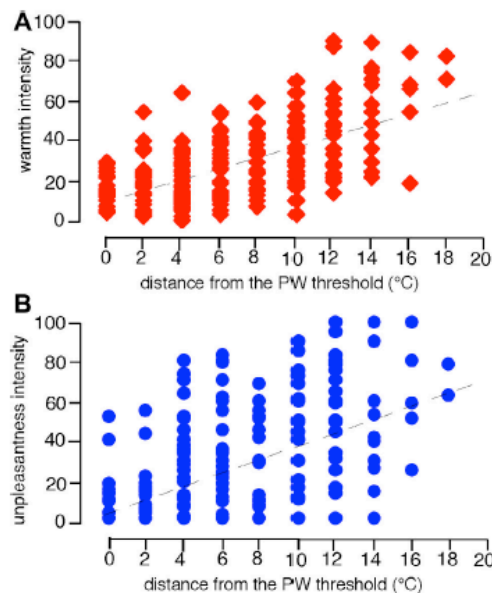


Fig. 2. Relationships between the intensity of warmth (A), the intensity of the unpleasantness (B), and the distance (°C) between the warm-cold differential of the stimulus and the paradoxical warmth (PW) threshold, defined as the smallest warm-cold differential inducing PW in each subjects.

Overall, our data, suggesting a direct link between PP and PW, tend to reconcile previous conflicting reports concerning these phenomena. Most of the discussions and debates in previous studies concerned the specificity and the painful quality of the sensations evoked by the simultaneous application of warm and cold stimuli. Early psychophysical studies sought to determine whether heat was a specific sensation or an analyzable mixture of warm and cool sensations [1,2,10,11,20,22,29,30]. Alrutz [1] concluded that heat was a sensation qualitatively different from warmth or burning, that could be experienced without pain, “although pain very often does accompany it.” More recently, other authors also have described heat [23–25] as a synthetic, mostly nonpainful, sensation. Our data are consistent with these results because most of

the paradoxical sensations induced by small cool-warm differentials of the grill were not painful.

However, consistent with a number of other studies and our own previous data [9,16,21,36], we confirmed that painful sensations, mostly described as burning, also can be evoked by the thermal grill. Based on post-hoc analyses, we previously suggested that the production of painful or nonpainful sensations by the thermal grill depended on the magnitude of the difference between the temperature of the warm and cold bars of the grill [9]. The conclusion of previous studies [23,25] regarding synthetic heat may therefore reflect the use of only small cool-warm differentials. The possibility of pain being reported, had other cool-warm differentials been used, cannot therefore be formally ruled out. The results presented here confirm the existence of direct relationships between the magnitude of the warm-cold differential of the grill and the quality of the resulting paradoxical sensation, its intensity, and unpleasantness. This close psychophysical relationship suggests that these 2 phenomena are sustained by some common or at least functionally related neurophysiological mechanisms.

The mechanisms underlying the sensations evoked by the thermal grill have been debated for more than a century. Alrutz suggested that the heat felt resulted from the simultaneous activation of warm spots and the paradoxical activation of cold spots by warm stimuli [1]. Fruhstorfer et al. [23] concluded that synthetic heat in the periphery was mediated by unmyelinated C fibers because it did not disappear during ischemic nerve block in their experimental conditions. This led these authors to suggest that heat resulted from the synthesis of signals from unmyelinated low-threshold cold and warm receptors and that there might be a population of C fibers (different from the polymodal nociceptors) responding to cool stimuli. Interestingly, consistent with this hypothesis, a new specific population of C fibers, the C2 fibers, responding to both cooling and heating recently has been identified and characterized by microneurography in healthy volunteers [14]. Clearly, investigation of the responses of these fibers to various thermal grill heat/cold patterns would be of major interest. However, PW and PP are unlikely to be dependent on the activation of a single specific population of sensory afferent fibers. In addition to C2 fibers, several other populations of peripheral fibers (A-delta, C-warm and possibly C-polymodal nociceptors) are simultaneously activated, depending on the temperature pattern of the grill. The resulting sensation therefore depends on the integration of these multiple peripheral signals in the central nervous system.

The central mechanisms underlying the paradoxical sensations induced by the thermal grill remain poorly documented, but 2

broad, not necessarily mutually exclusive, theories have been proposed. According to Craig and Bushnell [16], the paradoxical painful burning evoked by the thermal grill is due to a decrease in the inhibition exerted physiologically by cold afferents on the nociceptive pathways (probably at the thalamocortical level). This hypothesis was based on electrophysiological recordings of spinal dorsal horn neurons in the cat. The cool bars were found to activate 2 populations of lamina I neurons: the COLD cells, which are specifically activated by nonnoxious cold stimuli, and the multimodal HPC cells, which are activated by heat and mechanical (ie, pinching) noxious stimuli and nonnoxious cold stimuli. The addition of warm stimuli decreases the activity of COLD cells, but not of HPC neurons. This modifies the relative activities of the COLD and HPC neurons, producing a pattern similar to that observed during noxious heat stimulation, potentially accounting for the burning quality of the paradoxical pain evoked by the thermal grill. Interestingly, our observation of a decrease of cold sensation during stimuli inducing PP may reflect the inhibition of COLD cells activity. However, overall our results are consistent with a common mechanism underlying the paradoxical painful and nonpainful sensations evoked by the grill, and therefore they are not fully compatible with the thermal disinhibition theory, which in its present form could account for PP, but not PW induced by the thermal grill. However, we cannot formally exclude the possibility that the 2 phenomena (PW and PP) are actually sustained by different but interacting neurophysiological mechanisms. In this case, their systematic appearance in the same order in our experimental conditions would reflect an association between the disinhibition resulting in paradoxical pain and an inhibition of the mechanisms underlying paradoxical warmth. This hypothesis needs to be tested in experimental studies in animals.

Alternatively, it has been suggested [9,25] that the paradoxical sensations induced by the thermal grill may depend on the convergence and addition of the activities of adjacent cold and warm afferents on central nervous system multireceptive neurones responding to both nociceptive and nonnociceptive stimuli. Consistent with this hypothesis, many cells with a very large range of responses to thermal stimuli (wide dynamic range neurones) have been detected in both the spinal cord and the thalamus in rats, cats, and primates [eg. 3,12,13,31,34,39–41,45]. The data presented here, suggesting that there are more quantitative than qualitative differences between the mechanisms underlying PW and PP, are consistent with this hypothesis. The apparent direct dependence of the transition from PW to PP on the numbers of cold and warm afferents may reflect differences in the activity levels of multireceptive neurones. Clearly, our data provide only indirect support for the summation theory, which would need to be tested in experimental studies in animals. In addition, as suggested by recent functional neuroimaging data [35–37] and in a psychophysical study [28], these theories are probably too simplistic and the paradoxical sensations evoked by the grill may well involve other, probably more complex, mechanisms.

More generally, our data provide further confirmation of the strong relationships between the thermoreceptive and nociceptive systems [26,38] and the utility of the thermal grill for investigating these relationships. It is generally accepted that thermal and painful sensations are mediated by different peripheral and central specialized systems, but the data presented here strongly suggest that there may be some sort of cross-modal interaction and integration between these systems. It has been suggested that thermoreception and nociception could be seen as part of a larger functional system, alterations to which might be involved in pathological pain [15,17–19]. It would be of interest to compare the paradoxical sensations induced by the grill with the paradoxical heat reported in various clinical conditions, particularly in patients with peripheral or central neurological lesion [27,43,46].

Investigations of the potential similarities between these clinical and experimental paradoxical pains might make it possible to determine the scope of the thermal grill as an experimental model for studying pathological pain.

Conflict of interest statement

The authors have no competing financial interests to declare.

Acknowledgements

This study was supported by the Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (Inserm) and a grant from la “Fondation CNP Assurances”.

References

- [1] Alrutz S. The sensation “hot”. *Mind* 1898;26:141–4.
- [2] Alston J. The spatial condition of the fusion of warmth and cold in heat. *Am J Psychol* 1920;31:303–12.
- [3] Apkarian AV, Shi T. Squirrel monkey lateral thalamus. I. Somatic nociceptive neurons and their relation to spinothalamic terminals. *J Neurosci* 1994;14:6779–95.
- [4] Averbach B, Rucker F, Laubender RP, Carr RW. Thermal grill-evoked sensations of heat correlate with cold pain threshold and are enhanced by menthol and cinnamaldehyde. *Eur J Pain* 2013;17:724–34.
- [5] Bach P, Becker S, Kleinbohl D, Holzl R. The thermal grill illusion and what is painful about it. *Neurosci Lett* 2011;505:31–5.
- [6] Boettger MK, Grossmann D, Bar KJ. Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill illusion in patients with major depressive disorder. *Psychosom Med* 2013;75:281–7.
- [7] Boettger MK, Schwier C, Bar KJ. Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: implications for central pain processing. *PAIN®* 2011;152:123–30.
- [8] Boring EG. Tactile sensibility. In: *The history of experimental psychology*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1942. p. 463–521.
- [9] Bouhassira D, Kern D, Rouaud J, Pelle-Lancien E, Morain F. Investigation of the paradoxical painful sensation (“illusion of pain”) produced by a thermal grill. *PAIN®* 2005;114:160–7.
- [10] Burnett NC, Dallenbach KM. Heat intensity. *Am J Psychol* 1928;40:484–94.
- [11] Burnett NC, Dallenbach KM. The experience of heat. *Am J Psychol* 1927;38:418–31.
- [12] Burton H. Responses of spinal cord neurons to systematic changes in hindlimb skin temperatures in cats and primates. *J Neurophysiol* 1975;38:1060–79.
- [13] Bushnell MC, Duncan GH, Tremblay N. Thalamic VPM nucleus in the behaving monkey. I. Multimodal and discriminative properties of thermosensitive neurons. *J Neurophysiol* 1993;69:739–52.
- [14] Campero M, Baumann TK, Bostock H, Ochoa J. Human cutaneous C fibres activated by cooling, heating and menthol. *J Physiol* 2009;587:5633–52.
- [15] Craig A. A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 1998;7:1–14.
- [16] Craig AD, Bushnell MC. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. *Science* 1994;265:252–5.
- [17] Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 2003;26:303–7.
- [18] Craig AD. Can the basis for central neuropathic pain be identified by using a thermal grill? *PAIN®* 2008;135:215–6.
- [19] Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655–66.
- [20] Cutolo F. A preliminary study of the psychology of heat. *Am J Psychol* 1928;29:442–8.
- [21] Defrin R, Benstein-Sheraizin A, Bezalel A, Mantzur O, Arendt-Nielsen L. The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion. *PAIN®* 2008;138:577–86.
- [22] Ferrall SC, Dallenbach KM. The analysis and synthesis of burning heat. *Am J Psychol* 1930;42:72–82.
- [23] Fruhstorfer H, Harju EL, Lindblom UF. The significance of A-delta and C fibres for the perception of synthetic heat. *Eur J Pain* 2003;7:63–71.
- [24] Green BG, Pope JV. Innocuous cooling can produce nociceptive sensations that are inhibited during dynamic mechanical contact. *Exp Brain Res* 2003;14:290–9.
- [25] Green BG. Synthetic heat at mild temperatures. *Somatosens Mot Res* 2002;19:130–8.
- [26] Green BG. Temperature perception and nociception. *J Neurobiol* 2004;51:13–29.
- [27] Hansen C, Hopf HC, Treede RD. Paradoxical heat sensation in patients with multiple sclerosis. Evidence for a supraspinal integration of temperature sensation. *Brain* 1996;119:1729–36.
- [28] Harper DE, Hollins M. Coolness both underlies and protects against the painfulness of the thermal grill illusion. *PAIN®* 2014;155:801–7.

- [29] Jenkins WL. Studies in thermal sensitivity: further synthetic evidence against the Alrutz theory. *J Exp Psychol* 1938;23:417–22.
- [30] Jenkins WL. Studies in thermal sensitivity: the reaction of untrained subjects to simultaneous warm + cold stimulation. *J Exp Psychol* 1938;22:451–61.
- [31] Kenshalo Jr DR, Leonard RB, Chung JM, Willis WD. Facilitation of the response of primate spinothalamic cells to cold and to tactile stimuli by noxious heating of the skin. *PAIN[®]* 1982;12:141–52.
- [32] Kern D, Pelle-Lancien E, Luce V, Bouhassira D. Pharmacological dissection of the paradoxical pain induced by a thermal grill. *PAIN[®]* 2008;135:291–9.
- [33] Kern D, Plantevin F, Bouhassira D. Effects of morphine on the experimental illusion of pain produced by a thermal grill. *PAIN[®]* 2008;139:653–9.
- [34] Khasabov SG, Cain DM, Thong D, Mantyh PW, Simone DA. Enhanced responses of spinal dorsal horn neurons to heat and cold stimuli following mild freeze injury to the skin. *J Neurophysiol* 2001;86:986–96.
- [35] Leung A, Shukla S, Li E, Duann JR, Yaksh T. Supraspinal characterization of the thermal grill illusion with fMRI. *Mol Pain* 2014;10:18.
- [36] Leung AY, Wallace MS, Schulteis G, Yaksh TL. Qualitative and quantitative characterization of the thermal grill. *PAIN[®]* 2005;116:26–32.
- [37] Lindstedt F, Johansson B, Martinsen S, Kosek E, Fransson P, Ingvar M. Evidence for thalamic involvement in the thermal grill illusion: an fMRI study. *PLoS ONE* 2011;6:e27075.
- [38] Ma Q. Labeled lines meet and talk: population coding of somatic sensations. *J Clin Invest* 2010;120:3773–8.
- [39] McHaffie JG, Larson MA, Stein BE. Response properties of nociceptive and low-threshold neurons in rat trigeminal pars caudalis. *J Comp Neurol* 1994;347:409–25.
- [40] Poulos DA, Benjamin RM. Response of thalamic neurons to thermal stimulation of the tongue. *J Neurophysiol* 1968;31:28–43.
- [41] Price DD, Hayes RL, Ruda M, Dubner R. Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relation to somatic sensations. *J Neurophysiol* 1978;41:933–47.
- [42] Sumracki NM, Buisman-Pijlman FT, Hutchinson MR, Gentall M, Rolan P. Reduced response to the thermal grill illusion in chronic pain patients. *Pain Med* 2014;15:647–60.
- [43] Susser E, Sprecher E, Yarnitsky D. Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 1999;122:239–46.
- [44] Thunberg T. Förmimmelserna vid till samma ställe lokaliserad, samtidigt pagaende köld och värmeretning. *Uppsala Läkdöfen Föhr* 1896;2:489–95.
- [45] Yamasoto T, Pierau FRK. Different afferent temperature inputs of single dorsal horn neurones in rats. In: Szelenyi and Szekeli, editors. *International Congress of Physiology*; 1980. p. 65–7.
- [46] Yosipovitch G, Yarnitsky D, Mermelstein V, Sprecher E, Reiss J, Witenberg C, Hemli JA, Boner G. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1995;18:768–71.

ORIGINAL ARTICLE

Thermoregulation and pain perception: Evidence for a homeostatic (interoceptive) dimension of pain

P. Alfonsi^{1,2}, F. Adam¹, D. Bouhassira^{1,3}

¹ INSERM U987, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France

² Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

³ Université Versailles-Saint-Quentin, Versailles, France

Correspondence

Didier Bouhassira

E-mail: didier.bouhassira@inserm.fr

Funding sources

This study was supported by the Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (Inserm) and by a grant from La Fondation CNP Assurances.

Conflicts of interest

The authors have no competing financial interests to declare.

Accepted for publication

17 March 2015

doi:10.1002/ejp.717

Abstract

Background: Experimental and clinical observations of interactions between the nociceptive and thermoceptive systems have suggested that they could be part of the homeostatic system relating to the condition of the body, described as 'interoception'. Homeostatic physiological systems are extensively interconnected. Thus, consistent with this hypothesis, we would expect thermoregulatory challenges to be associated with changes in pain perception.

Methods: The effects of whole-body warming or cooling inducing significant changes in mean body temperature were tested in 15 healthy volunteers (29 ± 6 years old) on: (i) the paradoxical burning pain induced by the application of simultaneous non-noxious thermal stimuli with a 'thermal grill' and (ii) the 'normal' pain evoked by noxious thermal stimuli.

Results: Whole-body warming and cooling induced changes in opposite direction of the threshold of the paradoxical pain induced by the thermal grill, consisting of an increase by 1.2 ± 1.7 °C ($p = 0.02$) during the warming session and a nonsignificant decrease by 0.7 ± 2.7 °C ($p = 0.15$) during the cooling session. In addition, there was a correlation ($r = 0.54$; $p = 0.002$) between the magnitude of the change in mean body temperature and the magnitude of the change in the threshold of the paradoxical pain induced by the thermal grill. By contrast, the thermal challenges induced no significant change in pain evoked by noxious hot or cold stimuli.

Conclusions: Our results are consistent with the notion that pain has a homeostatic (interoceptive) dimension and showed that the thermal grill-induced pain is a unique experimental model to investigate this differentiable pain dimension.

1. Introduction

Traditionally, pain and the perception of warmth and cold have been regarded as distinct, discriminative cutaneous sensations. However, it has been suggested that there may be interactions between pain and thermoreception, on the basis of the close proximity of the thermal and nociceptive pathways in

the peripheral and central nervous systems (Green, 2004; Ma, 2010) and many psychophysical observations (Hamalainen et al., 1982; Fruhstorfer, 1984; Yarnitsky and Ochoa, 1990; Greenspan et al., 1993; Susser et al., 1999; Defrin et al., 2002; Green and Pope, 2003).

Summarizing the available experimental and clinical data indicating interactions between thermoreception and pain, Craig (2002, 2003) suggested that

What's already known about this topic?

- There are interactions between the nociceptive and thermoreceptive systems suggesting that they could be part of an interoceptive homeostatic system.
- The homeostatic dimension of pain has not been clearly demonstrated in previous studies.

What does this study add?

- Thermoregulatory challenges, consisting of whole-body warming or cooling, induce specific changes in the paradoxical pain induced by a thermal grill.
- The direct functional interactions between paradoxical pain and thermoregulation are consistent with the notion that pain has a homeostatic dimension which can be investigated with a thermal grill.

these two systems should be considered to be part of the homeostatic system relating to the condition of the body, described as 'interoception', rather than being regarded as different modes of sensory 'exteroception' related to touch and haptic functions.

The concept of homeostasis, as defined by Bernard (1865) and Cannon (1939), corresponds to the multiple dynamic mechanisms for equilibrium adjustment and regulation used to maintain the 'internal environment' of the body in an optimal and stable state. Homeostatic responses are organized in a hierarchical manner and involve a number of extensively interconnected physiological systems, such that any change in one of the homeostatic function is usually associated with changes in one or several other homeostatic functions. Thus, if pain is involved in the interoceptive homeostatic system, we would expect thermoregulatory challenges to be associated with changes in pain perception. Few experimental studies have tested this hypothesis. By contrast with nonpainful thermal perception, which is known to be affected by thermal challenge (Cabanac et al., 1972; Marks and Gonzalez, 1974; Mower, 1976), conflicting results have been reported regarding the effects of thermoregulatory stress on the perception of painful stimuli (Strigo et al., 1990; Croze et al., 1977).

Thermal grill-induced pain (TGIP), also known as the 'thermal grill illusion of pain' (Craig and Bushnell, 1994; Bouhassira et al., 2005; Leung et al., 2005; Defrin et al., 2008), is one of the key

experimental observations in humans supporting interactions between pain and thermoreception (Craig, 1998, 2002, 2003). This phenomenon, which was first described at the end of the 19th century (Thunberg, 1896; Alrutz, 1898), is elicited by the simultaneous application of innocuous cutaneous warm and cold stimuli with a thermode ('grill') consisting of interlaced warmed and cooled bars. The elicitation of painful sensations of this type by combinations of temperatures well below the heat and cold pain thresholds (CPTs) highlights the existence of interactions between thermoreception and pain. Since the physiological role of thermoreceptors is also related to thermoregulation (Green, 2004), we hypothesized that TGIP could constitute a unique experimental model for investigations of the interactions between thermoregulation and pain.

We therefore investigated the effects of the changes in mean body temperature (MBT), defined as the mass-weighted average of tissue temperatures throughout the body (Burton, 1935; Lenhardt and Sessler, 2006), induced by whole-body warming or cooling on both TGIP and the 'normal' pain induced by experimental noxious thermal stimuli, in healthy volunteers.

2. Methods

This study was performed in a group of remunerated right-handed healthy male volunteers with the approval of the local institutional review board. Women were not enrolled in order to avoid influence of cyclic hormonal variations on thermoregulation between two sessions and, also, to avoid the necessity of a bladder catheterism considering the volume infused during the session (see below). Participants were considered eligible if they had no clinical history of peripheral or central nervous system or thyroid disorders and were not taking medication at the time of testing or during the previous month. The volunteers were carefully briefed about the experimental procedures and gave written informed consent for participation.

2.1 Study design

All the volunteers were screened before full enrolment in the study, and only those regarded as 'responders' to TGIP were selected. Based on our previous studies (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a,b), responders were defined as subjects in whom TGIP could be elicited with combinations of warm and cool stimuli at temperatures at least 4 °C

above the CPT and at least 4 °C below the heat pain threshold (HPT). Only the volunteers expressing a sensation of pain of at least 10 mm on a 0–100 mm visual analogue scale (VAS) with this pattern of thermal grill were invited to participate in the two experimental sessions, 1 week apart, during which were explored nociceptive and ‘paradoxical’ pain (TGIP) induced by the thermal grill. The effects of active warming were tested during one session and the effects of active cooling during a second one. The order of the sessions for each subject was randomized.

2.2 Experimental procedure

All the experimental sessions began at the same time (9 a.m.) and lasted from 3.5 to 4 h. During the sessions, the volunteers remained in a supine position, with minimal clothing, but wearing a garment through which hot or cold water was circulated. Room temperature was maintained at 20 ± 0.5 °C. We measured physiological pain and TGIP, cutaneous, central and MBTs and cardiovascular variables systematically before, during and after the active cooling or warming (Figure 1).

2.2.1 Thermal challenge

At the beginning of each session, before the baseline measurements were taken, an 18 cm-long 4.5 Fr catheter (Leader Cath, Vygon) was introduced through an antecubital vein of the nondominant arm. The thermal challenge (warming or cooling) began just after the baseline measurements had been taken. Cooling and warming were induced by both internal (perfusion of warmed or cooled fluids) and external (circulating-water garment) methods. This made it possible to elicit more vigorous thermoregulatory responses (Frank et al., 1999), and improved the comfort of the volunteers during the experiments by decreasing the volume of perfused fluid required to change MBT.

The catheter was used for the infusion of a maximum total infusion volume of 20 ml/kg of lactated Ringer's solution, cooled to 4 °C in a freezer or warmed to 39 °C with a fluid warmer (Ranger, 3M, Eden Prairie). These infusion temperatures are typically used in thermoregulatory physiological or pharmacological studies in order to rapidly change the body temperature without needing an excessive fluid loading (Washington et al., 1993; Frank et al., 1999; Alfonsi et al., 2009). In order to avoid the potential local pain and discomfort induced by the infusion of

cold fluids, an electric warming pad (HotDog Warming, Augustine Medical, Eden Prairie, MN, USA) set to 42 °C was rolled up around the arm used for infusion during the cooling session. In the meantime, the water circulating in a one-piece body-shaped 3-dimensional garment (CureWrap®; MTRE, Rehovot, Israel) connected to a control unit (CutiCool®; MTRE, Israel), was cooled (18 °C) or warmed (40 °C) during the cooling and warming sessions in order to complete the whole-body thermal challenge.

The overall objective of the thermal challenge was to induce a change in MBT of $+1 \pm 0.15$ °C during warming and -1 ± 0.15 °C during cooling. However, the procedure was stopped before the target temperature was reached if the volunteer displayed thermoregulatory shivering during the cooling session or profuse sweating during the warming session.

2.2.2 Temperature measurements

The MBT was calculated with Burton's formula: $MBT\ (^{\circ}C) = aT_c + (1 - a) \cdot T_{skin}$, where T_c is the core temperature, T_{skin} the averaged-weighted skin temperature and the coefficient $a = 0.64$ (Burton, 1935). This coefficient value was initially established by simultaneously measuring the change in body heat content, core temperature and mean skin temperature. It was subsequently confirmed by calculating MBT from core temperature and mass-weighted mean peripheral tissue temperatures (Lenhardt and Sessler, 2006).

Core temperature (T_c) and mean skin temperature (T_{skin}) were measured with Ellab thermometers and probes (Ellab, Inc., Copenhagen, Denmark). They were electronically recorded at 10-s intervals until the end of the session. T_c was measured at the tympanic membrane. The aural probe was inserted until the volunteers felt the thermocouple device touch the tympanic membrane. Appropriate placement was confirmed by the ready detection by the subject of gentle rubbing with the attached wire. The probe was then securely taped in place, the aural canal was occluded with cotton, and the external ear was covered with a gauze bandage.

As cutaneous temperatures depend on the different body sites, T_{skin} was calculated from temperatures recorded at ten different sites (forehead, arm, forearm, hand, back, chest, abdomen, thigh, calf foot). Based on equations allowing calculation of burned skin area (Lund and Browder, 1944), a coefficient is attributed to each skin temperature and T_{skin} is calculated using the following formula:

$$\begin{aligned}
 T_{\text{Skin}}(^{\circ}\text{C}) = & 0.06 \cdot T_{\text{Forehead}} + 0.09 \cdot T_{\text{Arm}} + 0.06 \cdot T_{\text{Forearm}} \\
 & + 0.045 \cdot T_{\text{Hand}} + 0.19 \cdot T_{\text{Back}} + 0.095 \cdot T_{\text{Chest}} \\
 & + 0.095 \cdot T_{\text{Abdomen}} + 0.19 \cdot T_{\text{Thigh}} + 0.115 \cdot T_{\text{Calf}} \\
 & + 0.06 \cdot T_{\text{Foot}}
 \end{aligned}$$

2.2.3 Behavioral, haemodynamic and autonomic responses

Thermal discomfort was assessed at the end of each series of measurements, with a 100-mm VAS, with 0 mm defined as 'no thermal discomfort' and 100 mm being the 'most intense sensation of thermal discomfort imaginable'. Heart rate and noninvasive arterial blood pressure (Argus LCM, Schiller, Marne-la-Vallée, France) were determined at the beginning of each series of measurements. Thermoregulatory vasoconstriction was evaluated by calculating forearm-to-fingertip, skin-surface temperature gradients (Rubinstein and Sessler, 1990), which have been shown to provide a reliable estimate of fingertip blood flow (Kurz et al., 1995). Sweating was assessed by checking for profuse sweating on an uncovered part of the body (forehead). Shivering was assessed by monitoring unintentional and uncontrolled movements of the jaw or extremities.

2.3 Pain measurements

2.3.1 Equipment

As previously described (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a,b), thermal stimuli were generated with a thermode designed and built by SEICER (Mouy, France). The thermode consisted of six bars (1.2 by 16 cm) covered with a copper plate, spaced 2 mm apart to ensure thermal isolation. The temperature of the bars was controlled by thermoelectric Peltier elements (three per bar). The temperatures of alternate (even- and odd-numbered) bars were monitored and controlled independently, in the 5–50 °C range, to produce various combinations of temperatures (i.e. 'thermal grill' patterns). Thermistors within each bar provided continuous temperature feedback for the thermode-skin interface (resolution ± 0.3 °C).

2.3.2 Stimulation

Thermal stimuli were applied to the palm of the right hand and the temperature of the palm was measured with an infrared thermometer (Thermo-point®; Täby AGEMA, Sweden) before each stimula-

tion. At the start of each experiment, we determined the neutral temperature (i.e. neither cold nor warm) to be used in the experimental session. Then, before each stimulation, the palm temperature was measured and the palm skin was gently cooled or heated to the control baseline temperature by direct contact with a perfusion bag set to ambient temperature or an electric warming pad (HotDog Warming, Augustine Medical) set to 42 °C, if the skin temperature varied by more than ± 0.2 °C in comparison with the baseline temperature.

The temperatures of warm and cold bars of the thermal grill were set before each stimulus and volunteers were asked to apply their hand to the grill, orthogonally to the long axis of the bars. Each stimulus was applied for 30 s, with an interval of 2 min between stimuli. During each experimental session, we took the following measurements before (control period), during and after the thermal challenges.

(1) CPT and HPT were determined with a staircase algorithm. In this procedure, even-numbered bars were kept at the neutral temperature, whereas the temperature of the odd-numbered bars was in a random direction (increased or decreased), by steps of 0.5–2 °C. After each stimulus, the subjects were asked to report whether they perceived the stimulus to be painful or not. If the response was negative, the next temperature step was 2 °C. After the first painful stimulus, the temperature of successive stimuli was increased or decreased by 0.5 °C until the first nonpainful sensation was reported.

(2) TGIP threshold, defined as the smallest temperature difference between the warm and cold bars producing a painful sensation. A series of combinations of warm stimuli (starting at the HPT -4 °C and then decreasing by steps of 0.5–1 °C) and cold stimuli (starting at the CPT $+4$ °C and then increasing by steps of 0.5–1 °C) were applied. After each stimulus, the subjects were asked whether the sensation was painful or not. They were also asked to describe the type of pain (burning pain, painful cold, pricking, cramp-like, other) and to rate both the intensity of the paradoxical pain and its unpleasantness on two different 100 mm VAS, extending from 'no pain' to 'worst possible pain' and from 'not unpleasant' to 'very unpleasant'.

(3) Intensity of the nonpainful warm and cold sensations evoked by two successive stimuli corresponding to the components of the grill at the TGIP threshold. The even-numbered bars were kept at the neutral temperature, while the temperature

of the odd-numbered bars was set at the temperature of the warm or the cold component of the combination used in the previous step to produce paradoxical pain. After each stimulus, the volunteers were asked to rate the intensity of the warm or cold sensations on a 100 mm VAS extending from 'not warm' to 'very warm' or 'not cold' to 'very cold'.

(4) Intensity of normal pain evoked by one supra-threshold heat stimulus and one supra-threshold cold stimulus. In this test, the even-numbered bars were kept at the neutral temperature, while the temperature of the odd-numbered bars was set at 2 °C above the HPT or 2 °C below the CPT. After each stimulus, the volunteers were asked to rate the intensity of pain on a 100 mm VAS extending from 'no pain' to 'worst possible pain'.

2.4 Statistical analysis

The sample size calculation was based on previous studies evaluating relationship between pain and thermal manipulations in volunteers (Croze et al., 1977; Strigo et al., 2000; Wasner et al., 2000; Baron et al., 2002; Fecir et al., 2010). On the basis of these data, we estimated that a total of 15 volunteers should be included in our study. In addition, on the basis of our previous studies (Bouhassira et al., 2005; Kern et al., 2008a,b) showing that only two-thirds of a group of unselected volunteers would respond to TGIP, we estimated that 21–25 volunteers would have to be screened in order to include 15 responders.

Paired Student's *t*-test were used to analyse the changes within each session (i.e. before and after whole-body cooling or warming) and between the two sessions, in the heat pain, cold pain and TGIP thresholds, MBT, cardiovascular variables, thermal discomfort, cold, warm and pain sensation and unpleasantness. The Pearson's correlation test was used to assess the correlation between changes in MBT and in TGIP threshold. A *p*-value <0.05 was considered significant.

3. Results

Twenty-one healthy volunteers were screened. Six volunteers were considered to be nonresponders because TGIP was not evoked when combining warm bars at HPT −4 °C and cold bars at CPT +4 °C and were not included in the study. Fifteen men (29 ± 6 years old, BMI = 23 ± 2 kg/m²) participated in both experimental sessions.

3.1 Effects of the thermal challenges on mean body temperature (MBT) and autonomic variables

The main results are summarized in Table 1. Baseline MBTs were similar before the cooling and warming sessions. MBT decreased by 0.81 ± 0.39 °C (*p* < 0.001) during the cooling session. It was maintained such that it varied by no more than ±0.12 °C during the whole session, by adjusting the temperature of the water circulating in the garment. MBT returned to a temperature similar to baseline MBT value 40 ± 18 min after the end of cooling. The decrease in MBT was associated with a significant increase in the bodily feeling of cold and a significant increase in thermal discomfort (*p* < 0.001). Five volunteers experienced transient, mild shivering at the peak of the cooling session that disappeared rapidly (in less than 30 s) when they were spontaneously rewarmed by a few hundredths of a degree.

All the volunteers displayed vasoconstriction during cooling (cutaneous gradient <0 °C). Their heart rates decreased without reaching statistical significance (*p* = 0.06). Mean arterial blood pressure did not change significantly during the cooling session.

MBT was increased by 1.12 ± 0.25 °C (*p* < 0.001) during the warming session and was maintained within ±0.08 °C of this temperature throughout the session. MBT returned to a temperature similar to baseline 36 ± 15 min after the end of the warming session. The increase in MBT was associated with a significant increase in both the bodily feeling of warmth and thermal discomfort (Table 1). During warming,

Table 1 Comparisons of the mean (± SD) body temperature, thermal discomfort, palm skin temperature and heart rate measured before during and minutes after a thermoregulatory challenge (cooling or warming sessions).

	Before	During	After
Mean body temperature (°C)			
Cooling	35.7 ± 0.4	34.9 ± 0.6***	35.8 ± 0.3
Warming	35.5 ± 0.3	36.6 ± 0.3***	35.6 ± 0.3
Palm skin temperature (°C)			
Cooling	33.4 ± 1.5	33.2 ± 1.5	33.3 ± 1.7
Warming	33.9 ± 1.4	34.1 ± 0.9	34.2 ± 0.9
Thermal discomfort (VAS score)			
Cooling	10 ± 3	59 ± 22***	11 ± 11
Warming	9 ± 2	44 ± 20***	13 ± 7
Heart rate (bpm)			
Cooling	64 ± 4	58 ± 6	63 ± 9
Warming	65 ± 4	73 ± 5***	59 ± 5

****p* < 0.001 for the comparison of paired variables between before and during the thermal challenge.

bpm, beat per minute, VAS, visual analogue scale.

the volunteers displayed vasodilation (cutaneous gradient $>0^{\circ}\text{C}$) and their heart rates increased significantly ($p < 0.001$). Mean arterial blood pressure did not change significantly during the warming session.

3.2 Effects of the thermal challenges on physiological (nociceptive) pain

Neither the HPT nor the CPT was significantly modified by warming or cooling (Table 2). The intensity and unpleasantness of the pain induced by supra-threshold hot (HPT $+2^{\circ}\text{C}$) or cold (CPT -2°C) stimuli was not significantly modified by either cooling or warming (Table 2).

3.3 Effects of the thermal challenges on thermal grill-induced pain (TGIP)

At baseline, mean TGIP thresholds were similar before the cooling and warming sessions (Table 2).

Table 2 Comparisons of the mean (\pm SD) thermal grill-induced pain (TGIP) threshold, cold pain threshold, heat pain threshold and of the temperatures of warm and cold bars at TGIP threshold, measured before, during and after a thermoregulatory challenge (cooling or warming sessions).

	Before	During	After
TGIP threshold ($^{\circ}\text{C}$)			
Cooling	22.5 \pm 6.4	21.8 \pm 6.7	22.1 \pm 6.8
Warming	21.0 \pm 5.8	22.2 \pm 6.9*	21.1 \pm 7.0
Cold bars temperature at TGIP threshold ($^{\circ}\text{C}$)			
Cooling	17.7 \pm 4.4	18.5 \pm 4.5	17.9 \pm 4.8
Warming	18.8 \pm 4.0	17.7 \pm 4.8*	18.9 \pm 5.0
Warm bars temperature at TGIP threshold ($^{\circ}\text{C}$)			
Cooling	40.3 \pm 2.9	40.3 \pm 2.9	39.8 \pm 3.7
Warming	39.8 \pm 2.7	39.9 \pm 3.1	40.2 \pm 3.0
Heat pain threshold ($^{\circ}\text{C}$)			
Cooling	45.5 \pm 2.0	45.1 \pm 1.8	44.7 \pm 2.1
Warming	45.4 \pm 1.7	45.1 \pm 2.3	45.1 \pm 2.1
Cold pain threshold ($^{\circ}\text{C}$)			
Cooling	12.9 \pm 3.5	13.7 \pm 4.2	13.2 \pm 4.3
Warming	13.3 \pm 3.9	12.8 \pm 4.9	13.0 \pm 5.1
Pain intensity at HPT $+2^{\circ}\text{C}$ (VAS score in mm)			
Cooling	66 \pm 24	67 \pm 15	67 \pm 24
Warming	63 \pm 18	64 \pm 25	63 \pm 26
Unpleasantness at HPT $+2^{\circ}\text{C}$ (VAS score in mm)			
Cooling	72 \pm 18	69 \pm 18	72 \pm 19
Warming	70 \pm 16	67 \pm 22	65 \pm 23
Pain intensity at CPT -2°C (VAS score in mm)			
Cooling	51 \pm 16	54 \pm 20	51 \pm 17
Warming	47 \pm 15	46 \pm 22	52 \pm 22
Unpleasantness at CPT -2°C (VAS score in mm)			
Cooling	66 \pm 16	61 \pm 18	64 \pm 19
Warming	53 \pm 18	57 \pm 22	60 \pm 23

* $p < 0.05$ for comparisons of paired variables before versus during the thermal challenge.

The corresponding mean temperatures of the warm and cold bar combinations of the thermal grill at the TGIP threshold were also similar before the two sessions (Table 2). The paradoxical painful sensation was mostly described as 'burning' (80% and 86% of the subjects during the cooling and warming sessions, respectively).

The warming and cooling induced opposite and statistically different effects on the mean TGIP threshold (Fig. 2A). The mean TGIP threshold was significantly increased by $1.2 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.02$) with respect to baseline values during the warming and return to baseline values 45 min after the warming. By contrast, the mean TGIP threshold decreased by $0.7 \pm 2.7^{\circ}\text{C}$ during the cooling session, but this difference was not statistically significant ($p = 0.15$).

There was a correlation ($r = 0.54$, $p = 0.002$) between the changes in MBT and the changes in the TGI threshold, confirming that the opposite effects of cooling and warming were directly related to the magnitude of the changes in MBT (Fig. 2B).

The quality of the paradoxical pain during warming and cooling was similar to that reported at baseline, with over 80% of subjects reporting burning pain. The temperatures of the warm and cold bars at the TGIP threshold during warming and cooling are summarized in Table 2.

3.4 Effects of the thermal challenges on the nonpainful thermal sensation corresponding to each of the components of the thermal grill

None of the warm- or cold-only stimuli, set at the temperatures used to evoke paradoxical pain, were painful at baseline in either of the sessions or during the warming or cooling. These responses were used to analyse the effects of whole-body cooling and warming on nonpainful sensations. The mean intensity and unpleasantness of the thermal sensations (warm or cold) evoked by nonpainful stimuli were similar before and during the thermal challenges (Fig. 3).

4. Discussion

We show here that thermoregulatory challenges induce specific changes in the TGIP threshold and that the magnitude of this effect is directly related to the change in MBT. These data showing functional interactions between pain and thermoregulation in humans, are consistent with the notion that pain has a homeostatic, 'interoceptive' dimension.

The effects of thermoregulatory challenges on pain perception have rarely been investigated (Croze

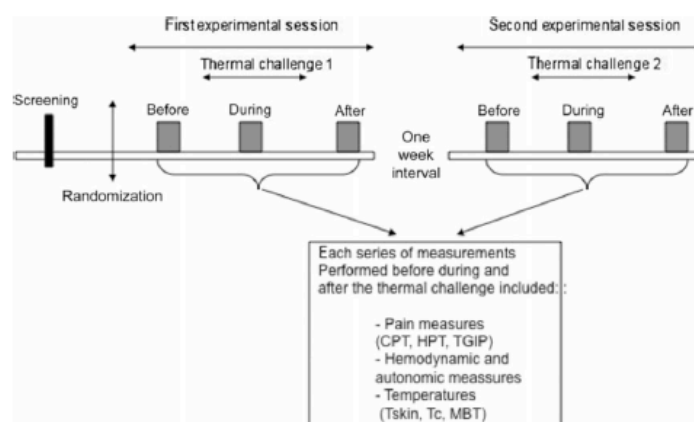


Figure 1 Experimental design. All the volunteers were screened before full enrolment in the study, and only those regarded as 'responders' to thermal grill-induced pain (TGIP) were selected. Responders were invited to participate in the two experimental sessions, 1 week apart, during which were explored nociceptive and 'paradoxical' pain (TGIP) induced by the thermal grill, as well as haemodynamic and autonomic variables. The effects of active warming were tested during one session and the effects of active cooling during a second one. The order of the sessions for each subject was randomized. TGIP, thermal grill-induced pain; HPT, heat pain threshold; CPT, cold pain threshold; Tskin, skin temperature; Tc, core temperature; MBT, mean body temperature.

et al., 1977; Strigo et al., 2000), although this question has been addressed indirectly in a few studies investigating relationships between the autonomic and nociceptive systems (Wasner et al., 2000; Baron et al., 2002; Fechir et al., 2009). In these studies, thermal challenges (i.e. whole-body warming or cooling) were used to induce controlled changes in cardiovascular variables, reflecting the activation or inactivation of the autonomic sympathetic system. The change in body temperature was not the primary outcome in these studies, but thermoregulatory reflexes were generally reported not to be associated with significant changes in the perception of experimental painful stimuli. This conclusion is consistent with previous findings (Croze et al., 1977) showing that the immersion of subjects in cooled or warmed water, inducing significant changes in both skin and core temperatures, is not associated with significant changes in their HPT and tolerance. By contrast, nonpainful thermal perception, in particular its affective dimension, is known to be affected by thermal challenge (Cabanac et al., 1972; Marks and Gonzalez, 1974; Mower, 1976). In our study, the thermal challenges did not induce significant changes in the perception of nonpainful stimuli, which is probably related to the fact that the temperature of the hand was systematically controlled and carefully adjusted before each stimulation. Thus, although the role of peripheral changes, related for example to changes in the adaptation threshold of

thermoreceptors during the thermal challenges, cannot be formally excluded, it appears unlikely under our experimental conditions.

Our results are consistent with and complement those of previous studies. We confirm the lack of a significant effect of thermoregulatory challenges on the perception of experimental pain induced by noxious thermal stimuli. In our study, the magnitude of the thermoregulatory stress was assessed by measuring changes in MBT, a major homeostatic variable derived from measurements of both surface and core temperatures. One advantage of using MBT is that it reflects mean body heat content, a fundamental characteristic of an individual's thermal status, defined as the mass-weighted average of tissue temperatures throughout the body (Burton, 1935; Lenhardt and Sessler, 2006). As expected, whole-body cooling or warming, inducing changes in MBT of between -1.4°C and $+1.6^{\circ}\text{C}$, elicited significant homeostatic thermoregulatory responses, including changes in both cardiovascular variables and subjective thermal discomfort, but did not induce significant changes in the perception of experimental pain, in terms of its intensity or unpleasantness. These results are consistent with the classical view that experimental pain is part of the exteroceptive somatosensory system. However, we cannot formally exclude the possibility that changes in MBT of larger magnitudes might have induced changes in this 'exteroceptive' component of pain. In addition, pain

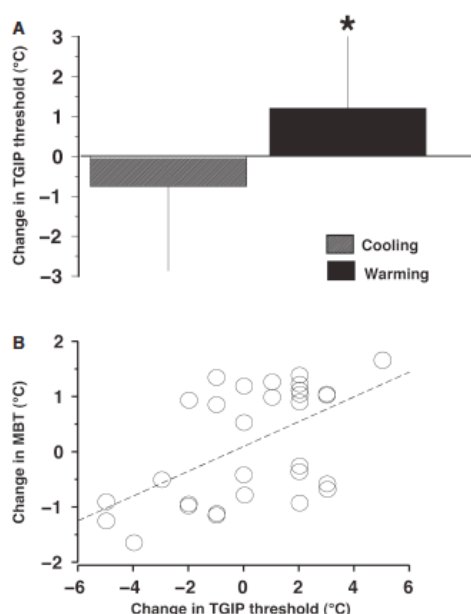


Figure 2 Effects of the thermal challenges on thermal grill-induced pain (TGIP). (A) comparison of the mean changes in TGIP threshold (\pm SD) induced by whole-body warming (black column) and whole-body cooling (hatched column). * $p < 0.05$ for the comparison between whole-body cooling and warming. (B) correlation ($r = 0.54$; $p = 0.002$) between the change in TGIP threshold (X) and the change in mean body temperature (Y). Linear regression equation: $Y = 0.10 + 0.22 \times X$.

is a complex multidimensional experience, which is not fully captured by the measurement of thresholds for pain evoked by experimental noxious stimuli. It was, thus, plausible that the use of other pain models would show that pain also has a homeostatic dimension.

In this respect, the TGIP model appeared to be an interesting alternative experimental model, because it corresponds to a painful sensation that can be induced by non-noxious thermal stimuli. This apparently paradoxical painful sensation, first described at the end of the 19th century (Thunberg, 1896; Alrutz, 1898; Borning, 1942), was recently reinvestigated with modern techniques, to identify the causal conditions and to characterize its psychophysical properties further. Nonpainful 'synthetic heat' and 'paradoxical warmth' have been reported (Green, 2002; Fruhstorfer et al., 2003; Bouhassira et al., 2005), but it has been repeatedly demonstrated that, with appropriate stimulus parameters, stimulation with a thermal grill composed of alternate warm and cold bars induces clearly pain-

ful sensations (Craig and Bushnell, 1994; Bouhassira et al., 2005; Leung et al., 2005; Defrin et al., 2008; Kern et al., 2008a,b; Boettger et al., 2011, 2013; Lindstedt et al., 2011). The TGIP is predominantly described as a burning pain or as cold (burning) pain, but its perceptual quality is not identical to that induced by experimental or natural heat stimuli (Borning, 1942; Craig and Bushnell, 1994; Bouhassira et al., 2005; Bach et al., 2011). Thus, TGIP may involve mechanisms other than those sustaining the perception of nociceptive pain induced by experimental noxious hot or cold stimuli. Consistent with this hypothesis, we previously showed that TGIP and 'nociceptive' (normal) pain are modulated differently by the administration of ketamine (Kern et al., 2008a). The results reported here, showing differential effects of thermal challenges on TGIP and 'nociceptive' pain, also tend to indicate that TGIP corresponds to a differentiable dimension of pain.

We deliberately kept MBT changes within a narrow range, to prevent the occurrence of massive thermoregulatory reflexes, such as profuse sweating or shivering, in our subjects, which would have hampered the assessment of pain perception. The fact that whole-body warming and cooling induced changes in opposite directions of the TGIP threshold and the correlation between the magnitude of these changes and the changes in MBT, a major homeostatic variable, strongly suggests that TGIP also has a homeostatic dimension. However, the effects of whole-body cooling, which did not induce significant effects on the average TGIP threshold, were more variable than those of warming. This might be related to the magnitude of the changes in MBT being too small during the cooling session. However, this may reflect differences in the homeostatic responses induced by the two types of thermal challenges. In particular, it has long been reported that the homeostatic cardiovascular responses and variations in cold perception induced by experimental or environmental hypothermia are not as linear as those induced by hyperthermia (e.g. Gagge et al., 1967; Hoffman and Pozos, 1989).

Based on electrophysiological recordings of spinal dorsal horn neurons in animals, Craig and Bushnell (1994) have suggested that the paradoxical burning evoked by the thermal grill reflects the reduction in the inhibition, normally exerted by non-noxious cold afferent inputs on the nociceptive pathways originating in the HPC (heat, pinch, cold) cells of Lamina 1 of the spinal cord dorsal horn and integrated at the thalamo-cortical level. Within the framework of this hypothesis, our data showing an

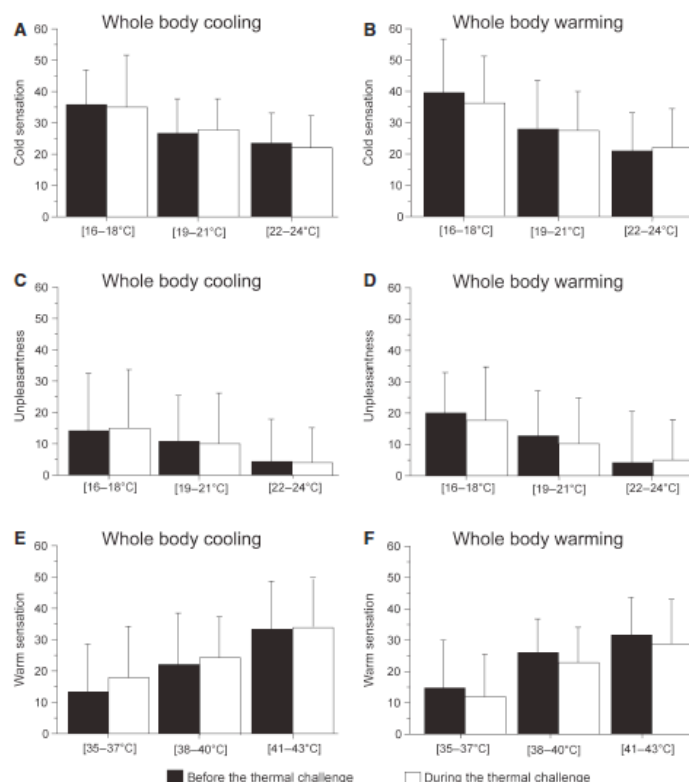


Figure 3 (A–D) Comparison of the mean intensity (\pm SD) (A, B) and unpleasantness (C, D) of the thermal sensations evoked by nonpainful cold stimuli in similar ranges of temperature – [16–18 °C], [19–21 °C] or [22–24 °C] – applied before (black columns) and after (white columns) the whole-body cooling (A, C) or warming (B, D). (E–F) Comparison of the mean intensity (\pm SD) of the warm sensation induced by nonpainful warm stimuli in similar ranges of temperature – [35–37 °C], [38–40 °C] or [41–43 °C] – applied before (black columns) and after (white columns) the whole-body warming. The changes in unpleasantness induced by warm stimuli, which was 0 for all the temperatures both before and after the thermal challenges, are not shown.

increase in the difference between cold and warm thermal stimuli required for triggering TGIP during whole-body warming may reflect a re-establishment of the inhibitory processes at the spinal and/or supraspinal level. However, the effects of a thermal stress on the responses on spinal or supraspinal nociceptive neurons have not been tested and further studies are needed to address to test this hypothesis.

The physiological role of the homeostatic dimension of pain remains speculative, but, as suggested by Craig (2002, 2003), it may participate in interoception, defined as sensing of the condition of the body. Its neurophysiological mechanisms may depend on the close proximity of pain and thermoreception/thermoregulation systems, from the periphery to the cortex. Transient receptor potential (TRP)

channels with thermal thresholds in the thermal nociceptive (e.g. TRPV1) and non-nociceptive (e.g. TRPV3, TRPM8) ranges are co-expressed on small afferent fibres (Belmonte and Viana, 2008). Thermal and nociceptive signals converge on wide-dynamic range dorsal horn neurons (e.g. Kenshalo et al., 1982; Khasabov et al., 2001). Brainstem areas involved in the modulation and/or transmission of nociceptive signals (e.g. the parabrachial nucleus, periaqueductal grey area, raphe nuclei) are also involved in thermoregulation (Romanovsky, 2007; Morrison and Nakamura, 2011). The diencephalic (e.g. thalamus) and cortical areas involved in thermoregulation (e.g. insula and anterior cingulate cortex) are close to or similar to those involved in pain perception (Fechir et al., 2010).

Further studies are required to address these mechanisms in both humans and animal models. It would also be of major interest to analyse further the possible relationships between TGIP and clinical pain. It has been suggested (Craig, 1998, 2008) that the perceptual quality of TGIP might be related to the quality of pathological pain, such as the painful burning/cold pain frequently reported by patients with central neuropathic pain. In addition, TGIP corresponds to a painful sensation evoked by normally nonpainful stimuli, a situation similar to that in the thermal allodynia often observed in pathological conditions. Thus, TGIP may constitute a unique experimental model of pathological pain, such as thermal allodynia in particular. Our previous results, showing that the administration of an infra-anaesthetic dose of ketamine, an NMDA receptor antagonist with preferential anti-hyperalgesic effects, induces a specific decrease in TGIP (Kern et al., 2008a), are consistent with this hypothesis. However, very few studies have directly analysed the changes in TGIP in patients with pain (Heavner et al., 1997; Morin et al., 2002; Sumracki et al., 2014).

In conclusion, our data indicate that pain has a homeostatic dimension that can be investigated with the TGIP. Future studies are required, to investigate the relationships between this homeostatic interoceptive dimension of pain and the diverse forms of pathological clinical pain.

Authors contributions

D.B. and P.A. were involved in the early conception and design of the study. F.A. and P.A. carried out the experiments. All the authors were involved in the analysis and interpretation of the data. D.B. and P.A. wrote the first draft of the manuscript which was reviewed critically by the other author.

References

- Alfonsi, P., Passard, A., Gaude-Joindreau, V., Guignard, B., Sessler, D.I., Chauvin, M. (2009). Nefopam and alfentanil additively reduce the shivering threshold in humans whereas nefopam and clonidine do not. *Anesthesiology* 111, 102–109.
- Alrutz, S. (1898). The sensation 'hot'. *Mind* 26, 141–144.
- Bach, P., Becker, S., Kleinbohl, D., Holz, R. (2011). The thermal grill illusion and what is painful about it. *Neurosci Lett* 505, 31–35.
- Baron, R., Schattschneider, J., Binder, A., Siebrecht, D., Wasner, G. (2002). Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: A case-control study. *Lancet* 359, 1655–1660.
- Belmonte, C., Viana, F. (2008). Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. *Mol Pain* 4, 14–31.
- Bernard, C. (1865). *Introduction à la médecine expérimentale* (Paris: JB Baillères et Fils).
- Boettger, M.K., Schwier, C., Bar, K.J. (2011). Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: Implications for central pain processing. *Pain* 152, 123–130.
- Boettger, M.K., Grossmann, D., Bar, K.J. (2013). Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill illusion in patients with major depressive disorder. *Psychosom Med* 75, 281–287.
- Boring, E.G. (1942). Tactile sensibility. In *The History of Experimental Psychology*, A.C. Crofts, ed. (New-York: Appleton-Century-Crofts) pp. 463–521.
- Bouhassira, D., Kern, D., Rouaud, J., Pelle-Lancien, E., Morain, F. (2005). Investigation of the paradoxical painful sensation ('illusion of pain') produced by a thermal grill. *Pain* 114, 160–167.
- Burton, A.C. (1935). Human calorimetry: The average temperature of the tissues of the body. *J Nutr* 9, 261–280.
- Cabanac, M., Massonnet, B., Belaiche, R. (1972). Preferred skin temperature as a function of internal and mean skin temperature. *J Appl Physiol* 33, 699–703.
- Cannon, W.B. (1939). *The Wisdom of the Body* (New-York: Norton & Company).
- Craig, A.D. (1998). A new version of the thalamic disinhibition hypothesis of central pain. *Pain Forum* 7, 1–14.
- Craig, A.D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3, 655–666.
- Craig, A.D. (2003). A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* 26, 303–307.
- Craig, A.D. (2008). Can the basis for central neuropathic pain be identified by using a thermal grill? *Pain* 135, 215–216.
- Craig, A.D., Bushnell, M.C. (1994). The thermal grill illusion: Unmasking the burn of cold pain. *Science* 265, 252–255.
- Croze, S., Duclaux, R., Russek, M. (1977). Constancy of heat pain characteristics to changes in skin and body temperature. *Brain Res* 131, 367–372.
- Defrin, R., Ohry, A., Blumen, N., Urca, G. (2002). Sensory determinants of thermal pain. *Brain* 125, 501–510.
- Defrin, R., Benstein-Sheraiz, A., Bezalel, A., Mantzur, O., Arendt-Nielsen, L. (2008). The spatial characteristics of the painful thermal grill illusion. *Pain* 138, 577–586.
- Fechir, M., Schlereth, T., Kritzmann, S., Balon, S., Pfeifer, N., Geber, C., Breimhorst, M., Eberle, T., Gamer, M., Birklein, F. (2009). Stress and thermoregulation: Different sympathetic responses and different effects on experimental pain. *Eur J Pain* 13, 935–941.
- Fechir, M., Klega, A., Buchholz, H.G., Pfeifer, N., Balon, S., Schlereth, T., Geber, C., Breimhorst, M., Maihofner, C., Birklein, F., Schreckenberger, M. (2010). Cortical control of thermoregulatory sympathetic activation. *Eur J Neurosci* 31, 2101–2111.
- Frank, S.M., Raja, S.N., Bulcao, C.F., Goldstein, D.S. (1999). Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* 86, 1588–1593.
- Fruhstorfer, H. (1984). Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain* 20, 355–361.
- Fruhstorfer, H., Harju, E.L., Lindblom, U.F. (2003). The significance of A-delta and C fibres for the perception of synthetic heat. *Eur J Pain* 7, 63–71.
- Gagge, A.P., Stolwijk, J.A., Hardy, J.D. (1967). Comfort and thermal sensations and associated physiological responses at various ambient temperatures. *Environ Res* 1, 1–20.
- Green, B.G. (2002). Synthetic heat at mild temperatures. *Somatosens Mot Res* 19, 130–138.
- Green, B.G. (2004). Temperature perception and nociception. *J Neurobiol* 61, 13–29.
- Green, B.G., Pope, J.V. (2003). Innocuous cooling can produce nociceptive sensations that are inhibited during dynamic mechanical contact. *Exp Brain Res* 148, 290–299.
- Greenspan, J.D., Taylor, D.J., McGillis, S.L. (1993). Body site variation of cool perception thresholds, with observations on paradoxical heat. *Somatosens Mot Res* 10, 467–474.
- Hamalainen, H., Vartiainen, M., Karvanen, L., Jarvilehto, T. (1982). Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin. *Brain Res* 251, 77–81.
- Heavner, J.E., Calvillo, O., Racz, G.B. (1997). Thermal grill illusion and complex regional pain syndrome type I (reflex sympathetic dystrophy). *Reg Anesth* 22, 257–259.

- Hoffman, R.G., Pozos, R.S. (1989). Experimental hypothermia and cold perception. *Aviat Space Environ Med* 60(10 Pt 1), 964–969.
- Kenshalo, D.R. Jr, Leonard, R.B., Chung, J.M., Willis, W.D. (1982). Facilitation of the response of primate spinothalamic cells to cold and to tactile stimuli by noxious heating of the skin. *Pain* 12, 141–152.
- Kern, D., Pelle-Lancien, E., Luce, V., Bouhassira, D. (2008a). Pharmacological dissection of the paradoxical pain induced by a thermal grill. *Pain* 135, 291–299.
- Kern, D., Plantevin, F., Bouhassira, D. (2008b). Effects of morphine on the experimental illusion of pain produced by a thermal grill. *Pain* 139, 653–659.
- Khasabov, S.G., Cain, D.M., Thong, D., Mantyh, P.W., Simone, D.A. (2001). Enhanced responses of spinal dorsal horn neurons to heat and cold stimuli following mild freeze injury to the skin. *J Neurophysiol* 86, 986–996.
- Kurz, A., Sessler, D.L., Christensen, R., Dechert, M. (1995). Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology* 83, 491–499.
- Lenhardt, R., Sessler, D.I. (2006). Estimation of mean body temperature from mean skin and core temperature. *Anesthesiology* 105, 1117–1121.
- Leung, A.Y., Wallace, M.S., Schulteis, G., Yaksh, T.L. (2005). Qualitative and quantitative characterization of the thermal grill. *Pain* 116, 26–32.
- Lindstedt, F., Lonsdorf, T.B., Schalling, M., Kosek, E., Ingvar, M. (2011). Perception of thermal pain and the thermal grill illusion is associated with polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE* 6, e17752.
- Lund, C., Browder, N. (1944). The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet* 79, 352–358.
- Ma, Q. (2010). Labeled lines meet and talk: Population coding of somatic sensations. *J Clin Invest* 120, 3773–3778.
- Marks, L.E., Gonzalez, R.R. (1974). Skin temperature modifies the pleasantness of thermal stimuli. *Nature* 247, 473–475.
- Morin, C., Bushnell, M.C., Lusk, M.B., Craig, A.D. (2002). Disruption of thermal perception in a multiple sclerosis patient with central pain. *Clin J Pain* 18, 191–195.
- Morrison, S.F., Nakamura, K. (2011). Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci* 16, 74–104.
- Mower, G.D. (1976). Perceived intensity of peripheral thermal stimuli is independent of internal body temperature. *J Comp Physiol Psychol* 90, 1152–1155.
- Romanovsky, A.A. (2007). Thermoregulation: Some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R37–R46.
- Rubinstein, E.H., Sessler, D.I. (1990). Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. *Anesthesiology* 73, 541–545.
- Strigo, I.A., Carli, F., Bushnell, M.C. (2000). Effect of ambient temperature on human pain and temperature perception. *Anesthesiology* 92, 699–707.
- Sumracki, N.M., Buisman-Pijlman, F.T., Hutchinson, M.R., Gentgall, M., Rolan, P. (2014). Reduced response to the thermal grill illusion in chronic pain patients. *Pain Med* 15, 647–660.
- Susser, E., Sprecher, E., Yarnitsky, D. (1999). Paradoxical heat sensation in healthy subjects: Peripherally conducted by A delta or C fibres? *Brain* 122, 239–246.
- Thunberg, T. (1896). Förmöjelse att vid till samma ställe lokalisera, samtidigtt pagaende köld och värmeretning. *Uppsala Läkkfören Föhr* 2, 489–495.
- Washington, D.E., Sessler, D.I., Moayeri, A., Merrifield, B., McGuire, J., Prager, M., Belani, K., Hudson, S., Schroeder, M. (1993). Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. *J Appl Physiol* 74, 82–87.
- Wasner, G., Binder, A., Kopfer, F., Baron, R. (2000). No effect of sympathetic sudomotor activity on capsaicin-evoked ongoing pain and hyperalgesia. *Pain* 84, 331–338.
- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L. (1990). Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain* 113, 893–902.